

N° D'ORDRE

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Yves BÉZIAT

Ingénieur E.N.S.C.M.

Licencié ès-Sciences Physiques,

Assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

PREMIÈRE THÈSE

Stereochimie de la réaction de Réformatsky

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 9 juillet 1966, devant la Commission d'examen

MM. MOUSSERON Professeur

CASADEVALL Professeur

CHRISTOL Professeur

Mme MOUSSERON-CANET Maître de Recherches
au C.N.R.S.

Président

Assesseurs

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Yves BÉZIAT

Ingénieur E.N.S.C.M.

Licencié ès-Sciences Physiques,

Assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

PREMIÈRE THÈSE

Stéréochimie de la réaction de Réformatsky

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 9 juillet 1966, devant la Commission d'examen

MM. MOUSSERON Professeur

CASADEVALL Professeur

CHRISTOL Professeur

M^{me} MOUSSERON-CANET Maître de Recherches
au C.N.R.S.

Président

Assesseurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Doyen

B. CHARLES

Assesseurs

R. JOUTY, J. FALGUEIRETTES

Doyen Honoraire

P. MATHIAS

Professeurs Honoraires

MM. R. JACQUES, M. CASTERAS, E. CARRIERE, E. TURRIERE, J. SOULA, G. DENIZOT, J. GRANIER

Professeurs Titulaires

MM. M. MOUSSERON	Chimie Organique	MM. J. MOTTE	Biologie Végétale
L. EMBERGER	Botanique	R. JOUTY	Physique
Ch. BOUHET	Physique	P. DUMONTET	Physique
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale	R. LEGENDRE	Zoologie
J.P. ROIG	Physique	I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie	A. CASADEVALL	Chimie Organique
Mlle O. TUZET	Chimie	B. PISTOULET	Physique
Mlle G. CAUQUIL	Mécanique Supérieure	Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
MM. G. COUCHET	Chimie-Physique	A. POTIER	Chimie Minérale
J. SALVINIEN	Physique	R. LAFONT	Physique
Mlle A.M. VERGNOUX	Géologie	R. JACQUIER	Chimie
MM. J. AVIAS	Chimie	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
P. VIELES	Physique (C.S.U.P.)	Mme J. CHARLES	Mathématiques
J. RABINOVITCH	Chimie Biologique	MM. P. CAILLON	Physique
E. KAHANE	Mécanique Rationnelle	J. ROUZAUD	Chimie
J.J. MOREAU	Mathématiques Pures	Ch. SAUVAGE	Botanique
B. CHARLES		H. CHRISTOL	Chimie (E.N.S.I.)
		A. MARTINEAU	Mathématiques

Professeurs sans chaire

Mme M.L. de POUQUES	Botanique (C.S.U.P.)	MM. P. DEMANGEON	Géologie
M. P. MURAOUR	Géophysique Appliquée	A. BONNET	Botanique
Mme M. LAFON	Mathématiques	A. SAVELLI	Physique
MM. M. MATTAUER	Géologie	G. DELOUPY	Physique
G. TOURNE	Chimie	L. GRAMBAST	Botanique
L. EUZET	Zoologie (C.S.U.P.)	J.P. LAFON	Mathématiques
J. REMY	Géologie	Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C.S.U.P.)
Mme G. VERNET	Biologie Animale	M. E. GROUBERT	Physique
M. H. ANDRILLAT	Astronomie	Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique

Maîtres de Conférences

MM. A. STEINER	Psychophysiologie	Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C.S.U.P.)
G. LAMATY	Chimie	MM. N. ROBY	Mathématiques (C.S.U.P.)
R. GAUFRES	Chimie	P. MOLINO	Mathématiques
F. PROUST	Géologie	Mlle N. PIREYRE	Physiologie Végétale
A. BASSOMPIERRE	Physique	MM. L. CECCHI	Physique
R. MARTY	Physiologie Animale	F. DURAND	Chimie (C.S.U.P.)
M. MAURIN	Chimie	G. BOUGNOT	Physique
J.J. SOULIER	Chimie	Y. GUITTON	Physiologie Végétale (C.S.U.P.)
J. PARIS	Biologie Animale (C.S.U.P.)	F. BOMBRE	Physique (C.S.U.P.)

Chargés D'enseignement

M. M. LEFRANC	Mathématiques	M. A. STURER	Mathématiques
---------------	---------------	--------------	---------------

Secrétaire Principal

M. E. SIAU



A ma femme, à mes enfants

A mes parents

A tous les miens

A mes amis

A MON MAITRE,

Monsieur le professeur MOUSSERON

Professeur à la faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier,
Membre Correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Professeur CASADEVALL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur le professeur CHRISTOL

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Madame MOUSSERON-CANET

Maître de recherches au C.N.R.S.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire et sous la direction de Monsieur le Professeur MOUSSERON.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire. La haute valeur de son enseignement et son enthousiasme pour la recherche ont largement contribué à ma formation scientifique et resteront pour moi un exemple.

Je remercie Monsieur le professeur CASADEVALL pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir siéger à ce jury.

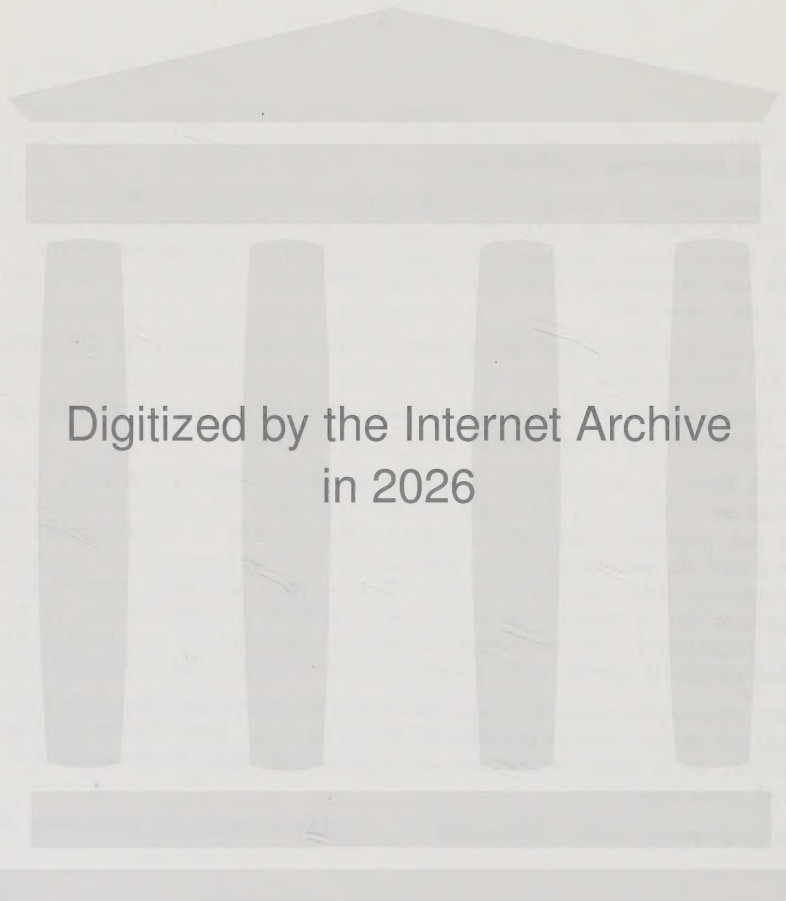
Je remercie Monsieur le professeur CHRISTOL pour son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait de juger ce travail.

Cette thèse a été dirigée par Madame MOUSSERON-CANET, Maître de Recherches au C.N.R.S., je voudrais lui exprimer ici toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude. Depuis mon arrivée au laboratoire, elle m'a toujours guidé et encouragé avec gentillesse et compréhension, et m'a aidé de ses conseils judicieux et amicaux. Elle a pris une très grande part dans la réalisation de ce travail et dans ma formation de chercheur, je ne saurais trop l'en remercier. Sa présence continuelle au sein de son équipe et la simplicité des rapports qu'elle a su y instaurer m'ont été d'une aide considérable.

Mes remerciements s'adressent aussi au personnel des laboratoires de microanalyse et de spectrographie R.M.N. et I.R. pour l'aide efficace qu'il m'a apporté, et à mes camarades de laboratoire dont la sympathie a rendu ce travail très agréable.

Je remercie, enfin, Monsieur V. TABACIK pour sa précieuse collaboration.

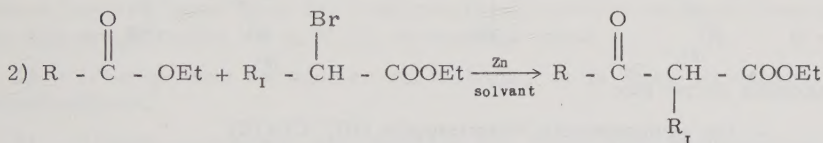
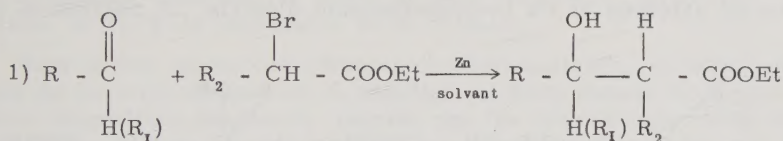
Y.B.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

La réaction de Réformatsky, connue dès 1887 (1), consiste, dans sa forme classique, en l'action d'un ester α halogéné sur un dérivé carbonylé, (aldéhyde, cétone, ester) en présence d'un métal zinc ou magnésium et d'un solvant polaire ou non polaire (éther, tétrahydrofuranne, benzène, toluène). Le résultat est un ester β hydroxylé, dans le cas d'une cétone ou d'un aldéhyde ; un ester β cétonique, dans le cas d'un ester.



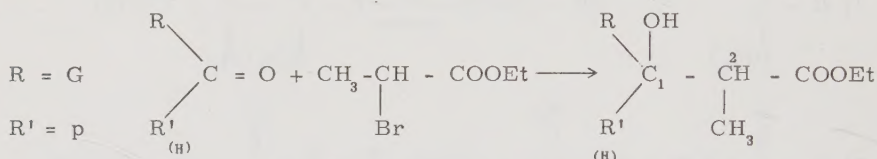
Son domaine d'utilisation est très étendu, on la rencontre en série terpénique (2-5), à la base des synthèses des composés du type vitamine A, en série stéroïdique (6-8), hétérocyclique (9-12), elle permet la synthèse de certaines lactones, d'acides dicarboxyliques mono ou disubstitués. En outre, elle a donné naissance à d'autres type de réactions, c'est ainsi que l'on relève dans la littérature sous la rubrique REACTION DE REFORMATSKY des modes de synthèses utilisant à la place des esters halogénés classiques successivement des esters β bromés (13), α polyhalogénés, le bromofluoroacétate d'éthyle qui permet la synthèse d'acide α fluorés (14) des halogénures propargyliques (15-17) le bromoacétonitrile (18) les esters γ halogénés des acides crotonique et β méthylcrotonique. Le dérivé carbonylé peut être lui-même fort différent d'une cétone ou d'un aldéhyde ; c'est ainsi que l'on rencontre des esters phényles, des chlorures d'acides aromatiques (19-20), des bases de SHIFF (21), des imides N méthylées d'acides carboxyliques, (22)

Il est par suite surprenant, étant donné l'importance de cette réaction, de constater que jusqu'à ces dernières années si peu a été donné concernant l'étude de sa stéréochimie.

Le but de notre travail est de résoudre ce problème.

NOMENCLATURE CHOISIE POUR DÉSIGNER LES DIASTÉROISOMÈRES THREO ET ERYTHRO

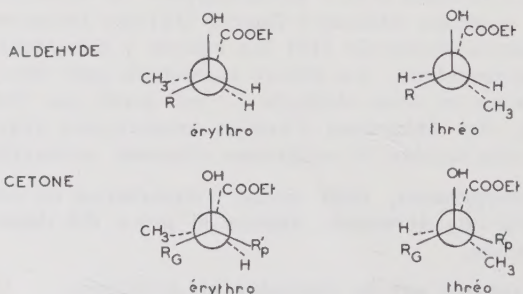
Pour rendre homogène notre étude de la stéréochimie de la réaction de Réformatsky, nous avons adopté pour définir les isomères thréo et érythro des β hydroxyesters, obtenus au cours de cette réaction entre une cétone asymétrique ou un aldéhyde et l' α bromopropionate d'éthyle, la convention suivante :



Sont associés entre eux :

- les groupements fonctionnels OH, COOEt
- les substituants volumineux R, CH₃
- les substitutions peut encombrantes R' (H), H

En d'autres termes, le diastéréoisomère thréo est tel, que dans la conformation où l'hydroxyle et la fonction ester sont éclipsés, le plus gros substituant du carbone 2 éclipse le plus petit substituant du carbone I et inversement l'érythro est l'autre isomère.



PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DE LA STÉREOCHIMIE DE LA RÉACTION DE REFORMATSKY DANS LE CAS DE CÉTONES MÉTHYLÉES

CHAPITRE I

CÉTONES DE LA SÉRIE ALCOYLAROMATIQUE, ÉTUDE STÉRIQUE AU MOYEN DE LA R.M.N.

L'acétophénone, l'acétyl-2 naphtalène, l'acétyl-2 méthoxy-6 naphtalène, le propionyl-2 méthoxy-6 naphtalène, la n-butyl-2 méthoxy-6 naphtalène ont été soumis à la réaction de Réformatsky, l'ester halogéné choisi étant l' α bromopropionate d'éthyle, le métal un zinc très actif, le solvant, un mélange constitué de 75 % de benzène et 25 % d'éther.

Nous avons choisi des cétones alcoylaromatiques, en effet, notre but, l'étude de la stéréochimie de la réaction de Réformatsky au moyen de la résonance magnétique nucléaire, impose que les diastéréoisomères obtenus au cours de la réaction, soient tels que les substitutions portées par les deux carbones asymétriques dans les configurations thréo et érythro correspondent à des signaux distincts en R.M.N. permettant ainsi :

1) - L'intégration du spectre du mélange, et la mise en évidence de la stéréosélectivité.

2) - L'étude comparée des spectres des deux diastéréoisomères, et, en tenant compte des données I.R., l'attribution des configurations thréo et érythro, conduisant à la détermination de la stéréochimie de la réaction.

L'effet de blindage et de déblindage du noyau aromatique rendait la présence d'un tel groupement particulièrement indiqué pour la résolution du problème posé.

ETUDE SPECTRALE

a) Résultats I.R. :

Quel que soit le diastéréoisomère étudié, nous avons vérifié l'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et le groupement ester et l'absence totale de bande OH libre (tableau 1). Ce résultat limite le nombre des conformations que peut prendre un diastéréoisomère donné, et, par suite rend possible, sans ambiguïté l'attribution des configurations thréo et érythro à travers les données R.M.N.

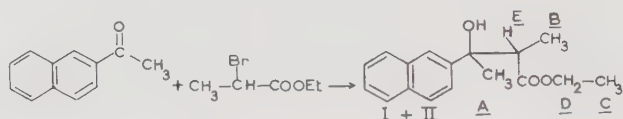
Tableau 1.

ν (OH) cm^{-1}			
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_{10}\text{H}_7 - \text{C} - \text{C} - \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	I	3500	HUILE VISQUEUSE $F = 35^\circ - 37^\circ$
	II	3515	
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_{10}\text{H}_6 - \text{C} - \text{CH} - \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	III	3500	$F = 85^\circ - 86^\circ$
	IV	3510	$F = 79^\circ$
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_5 - \text{C} - \text{C} - \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	V	3500	LIQUIDE
	VI	3515	LIQUIDE
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_{10}\text{H}_6 - \text{C} - \text{C} - \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	VII	3500	$F = 59^\circ - 61^\circ$
	VIII	3515	$F = 76^\circ - 78^\circ$
$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{O} - \text{C}_{10}\text{H}_6 - \text{C} - \text{C} - \text{COOC}_2\text{H}_5 \\ \quad \\ \text{C}_3\text{H}_7 \quad \text{CH}_3 \end{array}$	IX	3505	$F = 62^\circ - 63^\circ$

b) Etude R.M.N. :

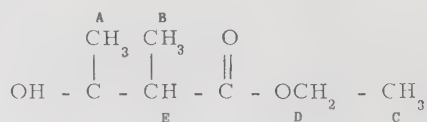
Nous avons choisi pour exposer notre étude R.M.N. les mélanges des deux diastéréoisomères obtenus au cours de la réaction de Réformatsky entre :

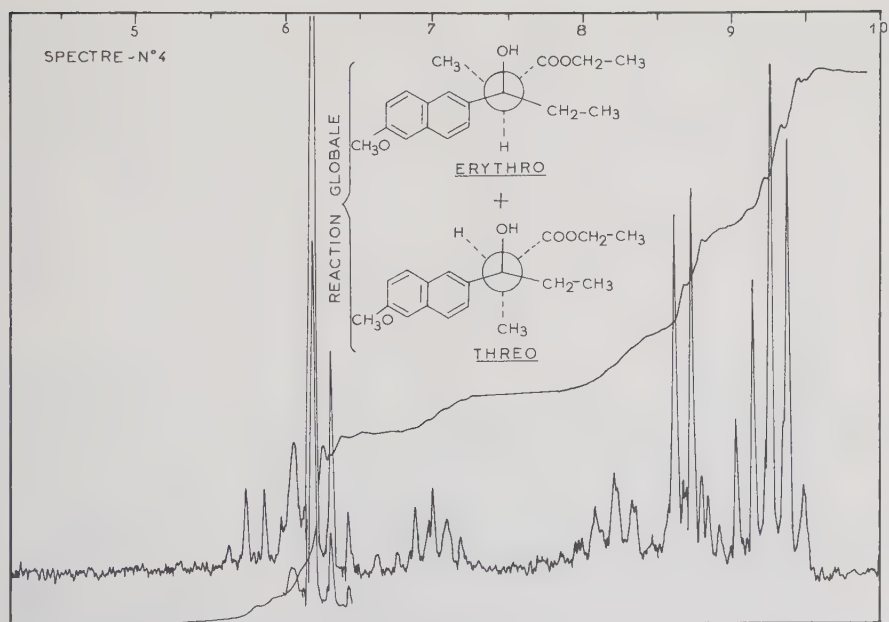
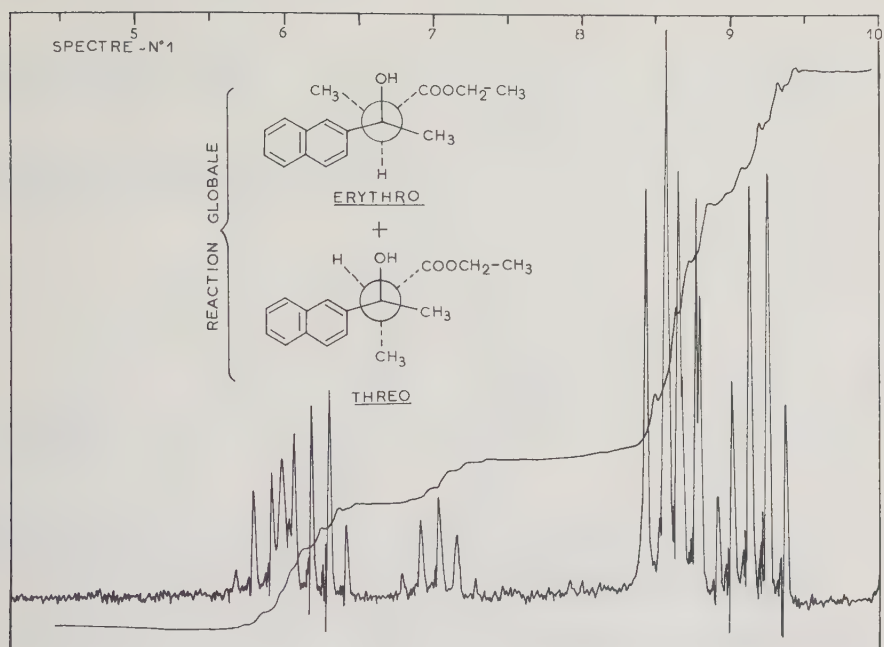
- 1) - L'acétyl-2 naphtalène et l' α bromopropionate d'éthyle
- 2) - Le Propionyl-2 méthoxy-6 naphtalène et l' α bromopropionate d'éthyle

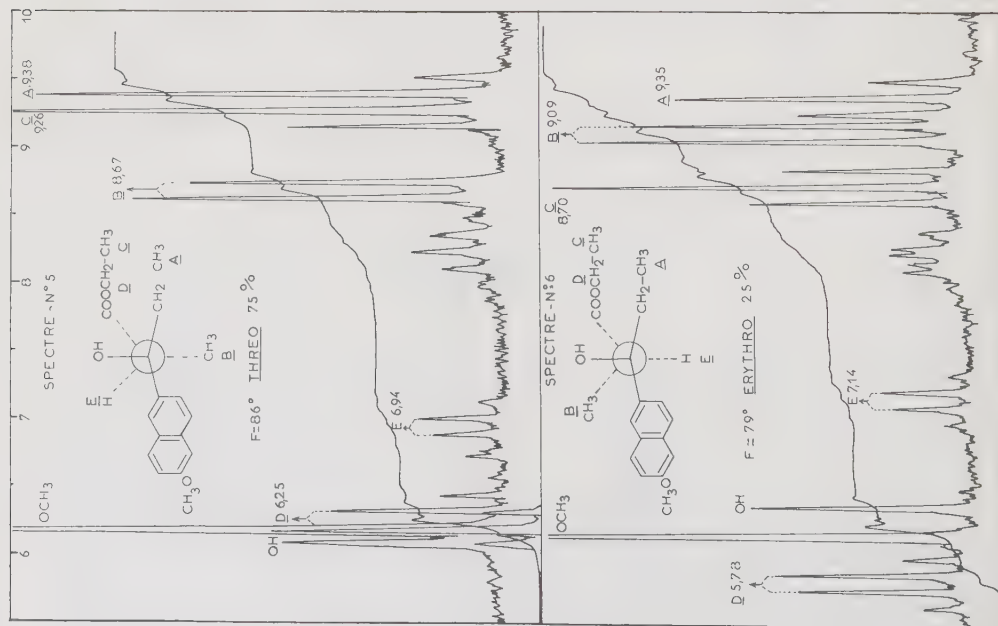
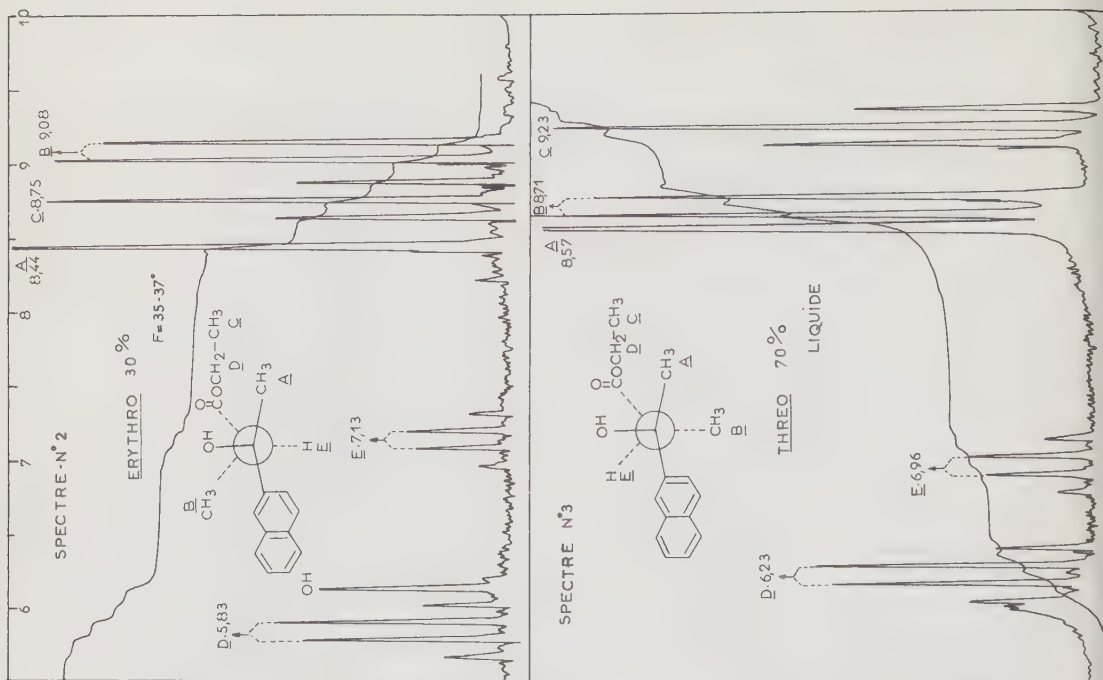
I - ACETYL-2 NAPHTALENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE-

a) -Etude R.M.N. du mélange des deux diastéréoisomères (I et II) -

Malgré la complexité du spectre (n° 1) la lecture en est facilitée par le choix que nous avons fait. En effet, entre 5τ et 10τ les seuls signaux qui se manifestent correspondent uniquement à la partie fonctionnelle de la molécule, c'est-à-dire à l'ensemble :







le reste de la molécule, à savoir le noyau aromatique, se manifestant à des champs beaucoup plus faibles toujours inférieurs à 3 .

Pour deux diastéréoisomères nous devons observer théoriquement entre 5 τ et 10 τ pour le spectre du mélange, 30 signaux, 15 pour chaque isomère.

CH ₃ (A) Singulet	1 × 2 = 2
CH ₃ (B) doublet	2 × 2 = 4
CH ₃ (C) triplet	3 × 2 = 6
CH ₂ (D) quadruplet	4 × 2 = 8
H (E) quadruplet	4 × 2 = 8
OH	1 × 2 = 2
	15 × 2 = 30

Ayant dénombré la présence de 28 signaux entre 5 τ et 10 τ , nous voyons ainsi confirmer notre hypothèse.

Répartition des pics dans le spectre du mélange

Entre 8 τ et 10 τ , région correspondante aux méthyles A, B, C, 11 signaux (théoriquement nombre de pics attendus: 12)

8,44	8,66	8,90	9,25
8,57	8,77	9,02	9,37
8,65	8,78	9,13	

Entre 5 τ et 8 τ région correspondante au méthylène "D", à l'hydrogène "E" et à la fonction OH, 17 signaux sont relevés (nombre prévu par la théorie 18)

5,67	6,06	6,91	7,19
5,79	6,18	6,95	7,30
5,90	6,30	7,03	
5,99	6,42	7,07	
6,02	6,79	7,15	

Restait à effectuer la répartition des 28 signaux entre les deux diastéréoisomères.

Malgré la connaissance des constantes de couplages (7 Hz) des systèmes A₃X₂ correspondant au groupement C₂H₅, de la fonction ester et du système A₃X constitué par le méthyle (B) et l'hydrogène (E),

Cette répartition ne put être réalisée directement sur le spectre du mélange.

Par chromatographie sur colonne d'alumine de ce mélange deux hydroxyesters isomères sont obtenus à l'état pur.

- le moins polaire est solide (I), $F = 35^{\circ}-37^{\circ}$

Rf (SiO_2 0,2 mm éluant : méthyléthylcétone, heptane 20/80) = 0,51

- le plus polaire est liquide (II),

Rf (SiO_2 0,2 mm éluant : méthyléthylcétone, heptane 20/80) = 0,42

b) -Etude R.M.N. de (I) et (II)- (spectres n° 2 et n° 3)

1) - Isomère (I) $F = 35^{\circ}-37^{\circ}$

théoriquement entre 5 τ et 10 τ , 15 signaux caractérisent un isomère pur.

Le spectre R.M.N. (n° 2) de cet isomère fournit 15 pics entre ces deux limites, et, confirme la pureté de l'échantillon, pureté mise en évidence par une chromatographie sur couche mince.

Répartition de ces 15 signaux :

Entre 8 et 10 τ : 6

8,45 8,63 8,75 8,87 9,02 9,14

Entre 5 et 8 τ : 9

5,66 5,78 5,90 6,02 6,13 6,93 7,07
7,19 7,31

Attribution de ces signaux :

Singulet du méthyle A	8,45			
Triplet du méthyle C	8,63	8,75	8,87	
Doublet du méthyle B	9,02	9,14		
Quadruplet du méthylène D	5,66	5,78	5,90	6,02
Quadruplet de l'hydrogène E	6,95	7,07	7,19	7,31

le signal à 6,13 τ a été attribué à l'hydrogène du groupement OH. Cette répartition est réalisée en tenant compte des constantes de couplage mentionnées ci-dessus et de la courbe d'intégration pour les trois dernières attributions.

2) - Isomère liquide (II)

On retrouve dans son spectre R.M.N. (n° 3) les 15 signaux théoriquement attendus.

6 entre 8 τ et 10 τ

8,57 8,65 8,77 9,11 9,23 9,35

9 entre 5 τ et 8 τ

6,05 6,17 6,29 6,41 6,78 6,90 7,02 7,14

Attribution de ces signaux

Singulet du méthyle A	8,57			
Doublet du méthyle B	8,65	8,77		
Triplet du méthyle C	9,11	9,23	9,35	
Quadruplet du méthylène D	6,05	6,17	6,29	6,41
Quadruplet de l'hydrogène E	6,78	6,90	7,02	7,14

c) -Mise en évidence de la stéréosélectivité de la réaction de Réformatsky-

La connaissance des spectres R.M.N. des deux isomères permet l'attribution, sans ambiguïté des 28 signaux du spectre du mélange, aux deux diastéréoisomères, notamment les deux pics à 8,44 τ et 8,57 τ correspondant aux singulets du méthyle (A) dans les deux β hydroxyesters.

Etant donné la différence observée entre ces deux signaux (0,13 τ) le dosage à l'aide de la courbe d'intégration est rendu possible avec une précision de l'ordre de 5 %.

Les résultats suivants sont obtenus :

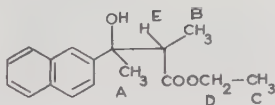
30 % d'isomère I F = 33°-37°

70 % d'isomère II liquide

d) -Etude de la stéréochimie des isomères I et II

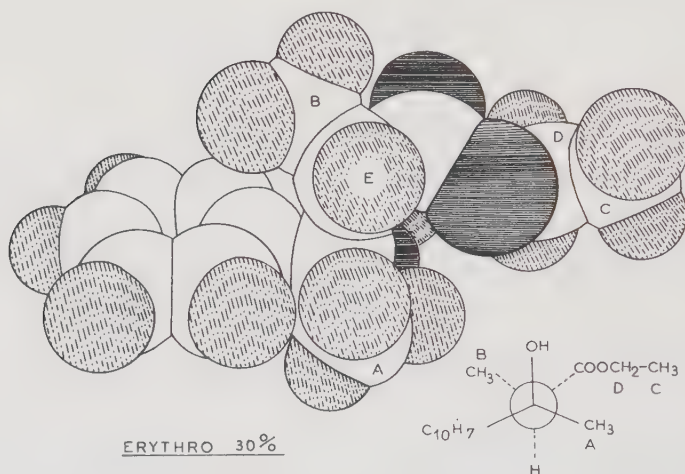
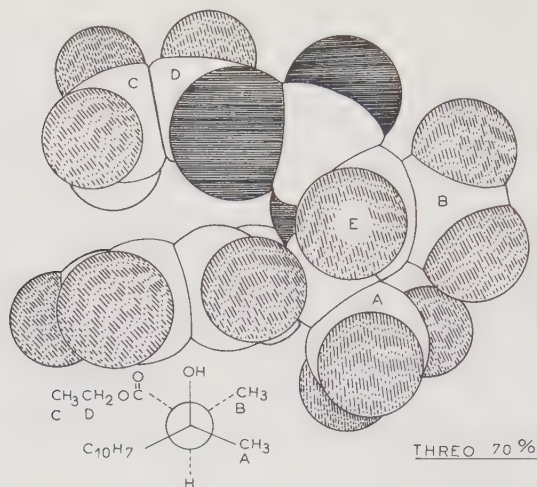
-Attribution des configurations thréo et érythro aux deux diastéréoisomères (I) et (II)-

Rappel des données R.M.N.



<u>Isomère I F = 35°-37° 30 %</u>		<u>Isomère II liquide 70 %</u>	
A singulet	8,44	A	8,57 + 0,13
B doublet centré à	9,08	B	8,70 - 0,38
C triplet centré à	8,75	C	9,23 + 0,48
D quadruplet centré à	5,83	D	6,23 + 0,40
E quadruplet centré à	7,13	E	6,95 - 0,18

La lecture de ce tableau permet de conclure que le passage du diastéréoisomère défavorisé (30 %) au diastéréoisomère favorisé (70 %) se traduit par un fort blindage du groupement éthyle (+ 0,48 τ pour le méthyle C ; + 0,4 τ pour le méthylène D) par un déblindage du méthyle B - 0,38 τ ; les variations concernant l'hydrogène E et le méthyle A étant beaucoup plus faibles (- 0,18 τ pour E, + 0,13 τ pour A).



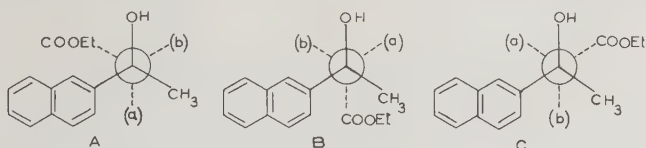
Il est évident que de telles différences dans le comportement de ces deux diastéréoisomères vis à vis de la R.M.N. ne peut s'expliquer que par la présence du noyau naphthalénique.

- Utilisation de ces résultats à l'attribution des configurations thréo et érythro-

Le fort blindage subi par le groupement éthyle de la fonction ester dans le cas de l'isomère favorisé, est du à sa position au-dessus du noyau aromatique lorsqu'on considère sa conformation privilégiée (voir cliché I) c'est la seule, en effet, qui lui assure un fort blindage.

L'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et le groupement ester, l'absence totale de bande OH libre (voir tableau I), per-

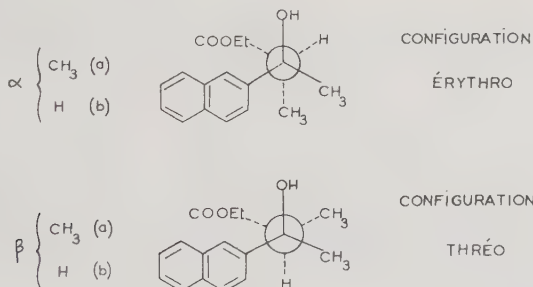
mettent de retenir la conformation, A, parmi les trois possibles, concernant le premier carbone asymétrique, le deuxième et le groupement ester.



C'est la seule qui assure à la fois le blindage du groupement éthyle et la liaison hydrogène intramoléculaire.

Pour définir la configuration de cet isomère il ne reste plus qu'à déterminer les emplacements des deux dernières substitutions [CH_3 (B) ; H (E)].

Deux cas sont à envisager.



Rappelons les résultats R.M.N. concernant ces deux substitutions :

1) - Influence nulle du noyau aromatique sur le méthyle :

En effet, son doublet est centré à 8,70 τ ce qui correspond à la valeur observée pour les esters β hydroxylés de Réformatsky ne comportant pas de noyau aromatique.

2) - Léger déblindage de l'hydrogène :

Quadruplet centré à 6,95 τ au lieu de 7,13 τ dans l'isomère défavorisé.

Une seule configuration rend compte de ces exigences, c'est celle qui correspond à la possibilité β .

Ces résultats sont plus clairement exprimés par le cliché I représentant la conformation privilégiée de cet isomère ; le déblindage de l'hydrogène (E) et la non influence du noyau aromatique sur le méthyle B apparaissent nettement.

Il en résulte que l'isomère favorisé a la configuration thréo.

Le même raisonnement permet d'attribuer la configuration érythro à l'isomère défavorisé (II) $F = 35^\circ - 37^\circ$.

Reprenons les trois conformations A, B, C : elles conduisent successivement aux résultats suivants :

A) COOEt	blindé	liaison hydrogène intra assurée
B) COOEt	blindé ou normal	liaison hydrogène intra impossible
C) COOEt	normal (influence du noyau aromatique nulle).	liaison hydrogène intra assurée.

Le système A_3X_2 correspondant au groupement éthoxy se manifeste à des champs normaux.

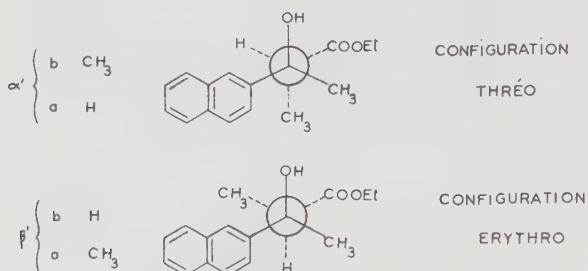
Triplet du méthyle centré à 8,75 τ

Quadruplet du méthylène centré à 5,83 τ

et n'est donc pas soumis à l'influence du noyau aromatique.

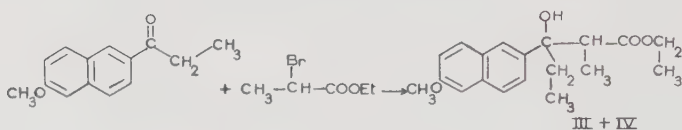
Seule la conformation C, qui élimine toute influence du noyau naphthalénique sur le groupement carboxy tout en prenant, en considération la liaison hydrogène intramoléculaire (voir cliché 1) est à retenir.

Choix des positions des groupes $H_{(B)}$ et $CH_{3(B)}$.



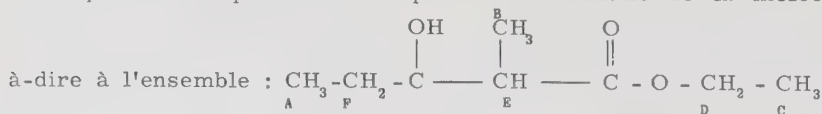
D'après les données R.M.N., le méthyle de l'isomère défavorisé est fortement blindé, son doublet étant centré à 9,10 τ contre 8,70 τ dans l'isomère favorisé, par ailleurs l'influence du noyau aromatique sur l'hydrogène est pratiquement nulle. Une seule conformation s'impose, celle de l'isomère érythro.

II - PROPIONYL-2 METHOXY-6 NAPHTALENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE-



a) -Etude R.M.N. du mélange des deux diastéréoisomères (III et IV)-

Comme pour l'exemple précédent, mis à part le pic situé à 6,18 τ relatif au groupement méthoxy, entre 5 τ et 10 τ les seuls signaux observés correspondent uniquement à la partie fonctionnelle de la molécule, c'est-



Pour deux diastéréoisomères, nous devons avoir théoriquement, entre 5 τ et 10 τ , 44 signaux :

CH ₃ (A)	triplet	3 × 2 = 6
CH ₃ (B)	doublet	2 × 2 = 4
CH ₃ (C)	triplet	3 × 2 = 6
CH ₂ (D)	quadruplet	4 × 2 = 8
H (E)	quadruplet	4 × 2 = 8
CH ₂ (F)	quadruplet	4 × 2 = 8
OH		1 × 2 = 2
OCH ₃		1 × 2 = 2
		22 × 2 = 44

Pics observés dans le spectre du mélange 33-

Entre 7,5 τ et 10 τ, région correspondante aux méthyles A, B, C et au méthylène F, 16 (théoriquement 24)

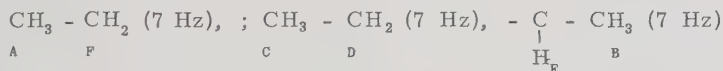
7,96	8,08	8,1	8,2	8,22	8,32	8,34	8,44
8,6	8,72	8,84	9,01	9,13	9,15	9,37	9,49

Entre 5 τ et 7,5 τ, région du méthylène (D) du groupement méthoxy, de l'hydrogène (E) et de la fonction OH : 16 (théoriquement 20).

5,60	5,72	5,84	5,96	6,06	6,18	6,30	6,42	6,76
6,88	6,95	7,0	7,07	7,12	7,19	7,31		

Restait à effectuer la répartition de ces 33 signaux entre les deux diastéréoisomères.

L'introduction du groupement éthyle (CH₃-CH₂), système A₃B₂ à la place du méthyle (A), singulet, ayant fortement compliqué le spectre, cette répartition ne put être réalisée, directement sur le spectre du mélange (spectre n° 4), malgré la connaissance des constantes de couplage des systèmes :



Par cristallisation, suivie d'une chromatographie sur colonne d'alumine des eaux mères, deux hydroxyesters solides sont isolés à l'état pur.

Isomère (III) F = 79° (obtenu par chromatographie)

Rf (SiO₂ 0,2 mm éluant méthyléthylcétone, heptane 20/80) = 0,56.

Isomère (IV) F = 85°-86° (obtenu par cristallisation dans l'hexane)

Rf (SiO₂ 0,2 mm éluant méthyléthylcétone, heptane 20/80) = 0,50.

b) -Etude R. M. N. de III et IV. (Spectres n° 5 et n° 6)

1) - Isomère III F = 79° (Rf SiO₂ 0,2 mm, Méthyléthylcétone, heptane 20/80) = 0,56.

Entre 5 τ et 10 τ, 22 signaux caractérisent un isomère pur.

Le spectre R.M.N. n° 5 de cet isomère présente 26 pics entre ces deux limites.

Répartition de ces 26 signaux

Entre 7,5 τ et 10 τ , 16 (théoriquement 12)

7,96	8,01	8,08	8,13	8,2	8,25	8,32	8,37
8,58	8,70	8,82	9,03	9,15	9,23	9,35	9,47

Entre 5 τ et 7,5 τ , 10 (théoriquement 10)

5,60	5,72	5,84	5,96	6,15
6,43	6,96	7,08	7,2	7,32

Attribution de ces signaux

Triplet du méthyle A	9,23	9,35	9,47	
Doublet du méthyle B	9,03	9,15		
Triplet du méthyle C	8,58	8,70	8,82	
Quadruplets du méthyle F	{ 7,96	8,08	8,2	8,32
	{ 8,01	8,13	8,25	8,37

L'attribution de ces deux quadruplets au méthylène F a été réalisée grâce à la courbe d'intégration.

Quadruplet du méthylène D	5,60	5,72	5,84	5,96
Quadruplet du proton E	6,96	7,08	7,2	7,32

2) - Isomère IV-F = 85°-86° Rf = 0,5.

Cet isomère présente seulement 18 pics sur 22. (spectre n° 6).

Entre 7,5 τ et 10 τ , 10 (théoriquement 12).

8,1	8,22	8,34	8,46	8,61	8,73	9,14	9,26	9,38	9,50
-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Triplet du méthyle A	9,26	9,38	9,50	
Doublet du méthylène B	8,61	8,73		
Triplet du méthyle C	9,14	9,26	9,38	
Quadruplet du méthylène F	8,1	8,22	8,34	8,46

Entre 5 τ et 7,5 τ , 9 (théoriquement 10)

6,07	6,09	6,19	6,31	6,43	6,76	6,88	7,0	7,12
Quadruplet du méthylène D				6,07	6,19	6,31	6,43	
Quadruplet de l'hydrogène E				6,76	6,88	7,0	7,12	
Singulet du groupement OCH ₃				6,19				

Le pic 6,09 τ a été attribué au proton du groupement OH

c) -Mise en évidence de la stéréosélectivité de la réaction

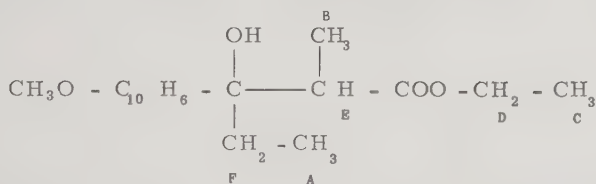
La connaissance des spectres R.M.N. des deux diastéréoisomères permet l'attribution, sans ambiguïté, des 33 signaux du spectre du mélange, aux deux diastéréoisomères, notamment le quadruplet 5,60; 5,72; 5,84; 5,96, à l'hydrogène (E) dans l'isomère IV, $F = 79^\circ$. Du fait du non environnement de ce quadruplet, premier pic à 6,06 τ , le dosage à l'aide de la courbe d'intégration est rendu possible avec une précision de l'ordre de 5 %.

Résultats :

75 % d'isomère IV $F = 85^\circ-86^\circ$

25 % d'isomère III $F = 79^\circ$

d) -Etude de la stéréochimie des isomères III et IV.



Isomère III $F = 79^\circ$

Isomère IV $F = 85^\circ-86^\circ$

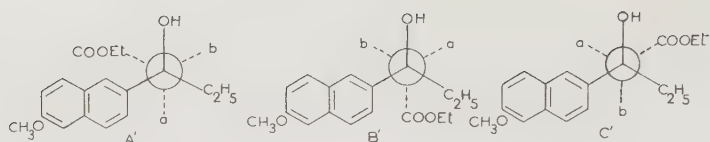
A Triplet centré à	9,35		A	9,38	+ 0,03
B Doublet centré à	9,09		B	8,67	- 0,42
C Triplet centré à	8,70		C	9,26	+ 0,56
D Quadruplet centré à	5,78		D	6,25	+ 0,49
E Quadruplet centré à	7,14		E	6,94	- 0,20
F Quadruplet dédoublé	8,14	} 8,17	F	8,28	+ 0,11
	8,19				

La lecture de ce tableau permet de conclure que le passage du diastéréoisomère défavorisé (25%) au diastéréoisomère favorisé (75%) se traduit par un fort blindage du groupement éthyle (+0,56 τ pour le méthyle C, +0,47 τ pour le méthyle D), par un déblindage du méthylène B (-0,42 τ), les variations concernant l'hydrogène E et le groupement CH_2 (F) étant beaucoup plus faibles. (-0,2 τ pour E, +0,11 τ pour F) seul le groupement CH_3 (A) ne subit pas de modifications (+0,03 τ).

Utilisation de ces résultats à l'attribution des conformations thréo et érythro.

1) - Isomère IV (75 %) $F = 85^\circ-86^\circ$

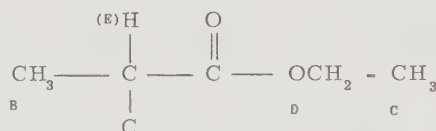
Les arguments, à savoir, fort blindage du groupement carbétoxy, liaison hydrogène intramoléculaire entre le groupement hydroxyle et la fonction ester, qui nous ont amenés à retenir la conformation A pour l'ester hydroxylé (II), isomère favorisé de l'exemple précédent, sont encore valables. Par suite, la seule conformation parmi les trois possibles, concernant le premier carbone asymétrique, le deuxième et le groupement ester de (IV) est A'



C'est la seule, en effet, qui assure à la fois le blindage du groupement éthyle et la liaison hydrogène intramoléculaire.

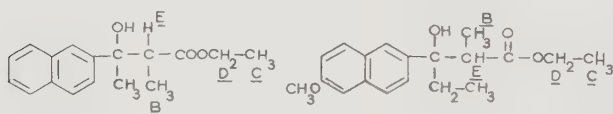
Détermination de la configuration de IV.

Données R.M.N. relatives aux isomères (II et IV) concernant le deuxième carbone asymétrique.



(II) LIQUIDE

(IV) F = 85°-86°



Doublet du méthylène B	8,65 8,77	B 8,61 8,73
Triplet du méthyle C	9,11 9,23 9,35	C 9,14 9,26 9,38
Quadruplet du méthylène D	6,05 6,17 6,29 6,41	D 6,07 6,19 6,31 6,43
Quadruplet de H : E	6,78 6,90 7,02 7,14	E 6,76 6,88 7,0 7,12

Les spectres R.M.N. de ces deux carbones étant en tout point semblables, leur stéréochimie est identique. Par voie de conséquence, les esters β hydroxylés II et IV présentent la même configuration.

Conclusion : L'isomère favorisé (75 %) F = 85°-86° possède la configuration thréo.

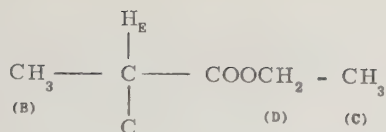
2) - Isomère défavorisé (III) F = 79° (25%)

Reprenons les trois conformations A', B', C' nous savons (voir exemple n° 1) que seule la conformation C', tout en assurant la liaison hydrogène intramoléculaire, élimine toute influence du noyau naphthalénique sur le groupement carbétoxy.

Les valeurs rencontrées pour III relatives à ce groupement étant normales (triplet du méthyle C centré à 8,70 τ) nous imposent donc cette conformation.

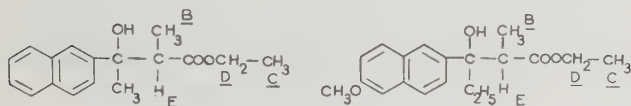
Choix des positions des groupes H (E) et CH₃ (B).

Données R.M.N. relatives aux isomères défavorisés (I et III) concernant le deuxième carbone asymétrique.



(I) $F = 35^\circ - 37^\circ$

III $F = 79^\circ$



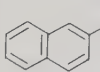
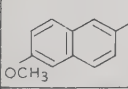
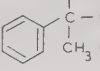
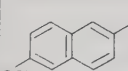
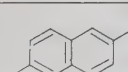
Doublet du méthyle B	9,02 9,14	B : 9,03 9,15
Triplet du méthyle C	8,63 8,75 8,87	C : 8,58 8,70 8,82
Quadruplet du méthylène D	5,66 5,78 5,90 6,02	D : 5,60 5,72 5,84 5,96
Quadruplet de H E	6,95 7,07 7,19 7,31	E : 6,96 7,08 7,20 7,32

Comme pour les isomères favorisés (II et IV) nous retrouvons les mêmes valeurs pour le deuxième carbone asymétrique, dans les isomères défavorisés. Il en résulte que leur stéréochimie est identique et par suite que les groupements CH_3 (B) et H (E) occupent les mêmes positions dans les esters β hydroxylés I et III, ce qui leur confère la même configuration.

Conclusion : L'isomère défavorisé a la configuration erythro.

Nous nous bornerons à ces deux exemples pour illustrer notre démonstration R.M.N. Le (tableau II) résume les résultats R.M.N. concernant les cétones alcoylaromatiques étudiées.

Tableau II

$ \begin{array}{c} A \quad B \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{Ar} - \text{C} - \text{CH} \\ \quad \\ \text{OH} \quad \text{COOCH}_2 - \text{CH}_3 \end{array} $	RÉSULTATS - R.M.N. CETONES ALCOYL-AROMATIQUES									
	ISOMÈRE THÉO 70 %					ISOMÈRE ÉRYTHRO 30 %				
	A	B	C	D	E	A	B	C	D	E
	8,57 + 0,13	8,70 - 0,38	9,23 + 0,48	6,23 + 0,40	6,95 - 0,18	8,44	9,08	8,75	5,83	7,13
		8,67 - 0,42	9,26 + 0,56	6,25 + 0,47	6,94 - 0,2		9,09	8,70	5,78	7,14
	8,66 + 0,13	8,72 - 0,39	9,1 + 0,38	6,19 + 0,34	7,13 - 0,14	8,53	9,11	8,72	5,85	7,27
	8,58 + 0,75	8,71 - 0,37	9,20 + 0,42	6,23 + 0,36	7,01 - 0,15	8,43	9,08	8,78	5,87	7,16
		8,66	9,28	6,27	6,94		NON ISOLÉ			

Nous indiquons les déplacements chimiques relatifs à chaque substitution lorsque l'on passe de l'isomère défavorisé à l'isomère favorisé.

Dans tous les cas, les résultats observés sont en accord avec les exemples précédemment développés.

Cette étude R.M.N. nous a donc permis de montrer :

- 1) - que la réaction de Réformatsky est stéréosélective,
- 2) - que la stéréochimie observée est en faveur de l'isomère thréo.

CHAPITRE II

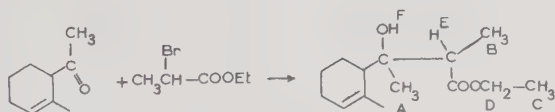
CÉTONES DE LA SÉRIE ALICYCLIQUE : ÉTUDE STÉRIQUE PAR LA VOIE CHIMIQUE ET AU MOYEN DE LA R.M.N.

Les cétones choisies sont le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène, l'acétyl-1 cyclohexène ; l'ester halogéné, l' α bromopropionate d'éthyle.

A - MISE EN EVIDENCE DE LA STEREOSELECTIVITE, PAR LA R.M.N.

L'étude R.M.N. a porté, comme pour les cétones aromatiques, d'une part, sur le mélange des deux diastéréoisomères, et, d'autre part, sur chacun d'eux, obtenu à l'état pur par chromatographie sur colonne d'alumine.

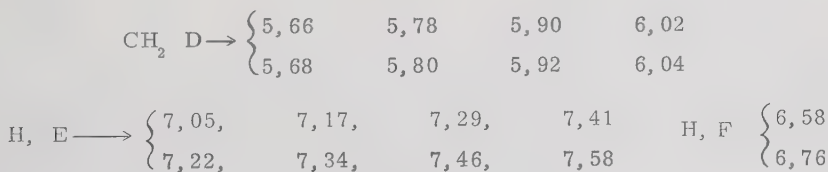
I - METHYL-1 ACETYL-6 CYCLOHEXENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE,



a - Stéréosélectivité de la réaction -

La formation de deux isomères apparait nettement à la lecture du spectre R.M.N. du mélange.

Entre 5 τ et 8 τ , région qui correspond au méthylène D, à l'hydrogène E et au proton F, on dénombre 18 pics, répartis entre 4 quadruplets et deux singulets.



● Entre 8,5 τ et 9,1 τ , région des méthyles A, B, C : 7 signaux

8,62 8,74 8,76 8,86 8,88 8,95 9,05

En tenant compte des constantes de couplage (7 Hz) des systèmes A_3X_2 (CH_2-CH_3) et A_3X ($CH-CH_3$), l'attribution sans ambiguïté aux singulets des méthyles (A) des pics 8,95 et 9,05 τ , nous a permis de mettre en évidence la stéréosélectivité de la réaction de Réformatsky, et, grâce à la courbe d'intégration, de la chiffrer :

Isomère le plus polaire	75 %
Isomère le moins polaire	25 %

b - Détermination de la stéréochimie de la réaction -

Résultats R.M.N. concernant les deux isomères.

1) Isomère défavorisé -

Rf (SiO_2 0,2 mm méthyl éthyl cétone, heptane 20/80) = 0,64.

● Entre 5 τ et 10 τ : 14 pics

5,65	5,76	5,88	6,00	6,75	7,22	7,34
7,46	7,58	8,16	8,60	8,72	8,84	9,05

Répartition :

Singulet du méthyle A	9,05			
Doublet du méthyle B	8,72	8,84		
Triplet du méthyle C	8,60	8,72	8,84	
Quadruplet du méthylène D	5,64	5,76	5,88	6,00
Quadruplet de l'hydrogène E	7,22	7,34	7,46	7,58

2) Isomère favorisé -

Rf (SiO_2 0,2 mm méthyl éthyl cétone, heptane 20/80) = 0,54

● Entre 5 τ et 10 τ : 14 pics

Singulet du méthyle A	8,93			
Doublet du méthyle B	8,74	8,86		
Triplet du méthyle C	8,62	8,74	8,86	
Quadruplet du méthylène D	5,68	5,8	5,92	6,04
Quadruplet de l'hydrogène E	7,05	7,17	7,29	7,41

Glissements chimiques relatifs à chaque substitution lorsqu'on passe de l'isomère défavorisé à l'isomère favorisé.

Méthyles : A, + 0,12 τ ; B + 0,02 τ ; C + 0,02 τ ; Méthylène D, + 0,04 τ ; proton E, - 0,17 τ .

Devant les faibles valeurs des glissements chimiques, l'attribution des configurations thréo et érythro ne peut être réalisée à travers les données R. M. N.

II - ACETYL-1 CYCLOHEXENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE.



La stéréosélectivité de la réaction a été déterminée comme pour le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène. Elle a mis en évidence la formation prépondérante d'un isomère (75 %). Pour les mêmes raisons indiquées précédemment, la stéréochimie de la réaction n'a pu être étudiée par cette méthode. La voie chimique tente cette attribution.

B - DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE REFORMATSKY EN SERIE ALICYCLIQUE, PAR VOIE CHIMIQUE.

La R.M.N. ne permettant pas de préciser la stéréochimie de la réaction de Réformatsky, en série alicyclique, cette détermination a été réalisée par l'analyse successive du comportement des esters insaturés, obtenus au cours de processus présumés sous contrôle stérique.

- 1) - Déshydratation acido catalysée (trans élimination apparentée)
- 2) - Pyrolyse des acétates correspondants (cis élimination)

Nous avons réalisé cette étude, successivement sur les esters β hydroxylés résultants de l'action :

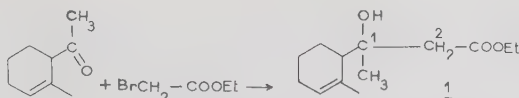
- 1) - du bromoacétate d'éthyle
- 2) - de l' α bromopropionate d'éthyle

sur les cétones alicycliques déjà citées, méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène, acétyl-1 cyclohexène.

I - METHYL-1 ACETYL-6 CYCLOHEXENE

a) Méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène + Bromoacétate d'éthyle-

Le bromoacétate d'éthyle ne présentant pas de carbone asymétrique, un seul ester β hydroxylé est obtenu au cours de la réaction de Réformatsky.



Par suite de la libre rotation entre les carbones C_1 et C_2 , trois conformations limites A, B, C peuvent être écrites.

Nous avons résumé dans les tableaux (I et II) les résultats auxquels conduisent ces trois conformations limites, au cours de la trans élimination apparentée (déshydratation) et de la cis élimination (pyrolyse des acétates).

Tableau I

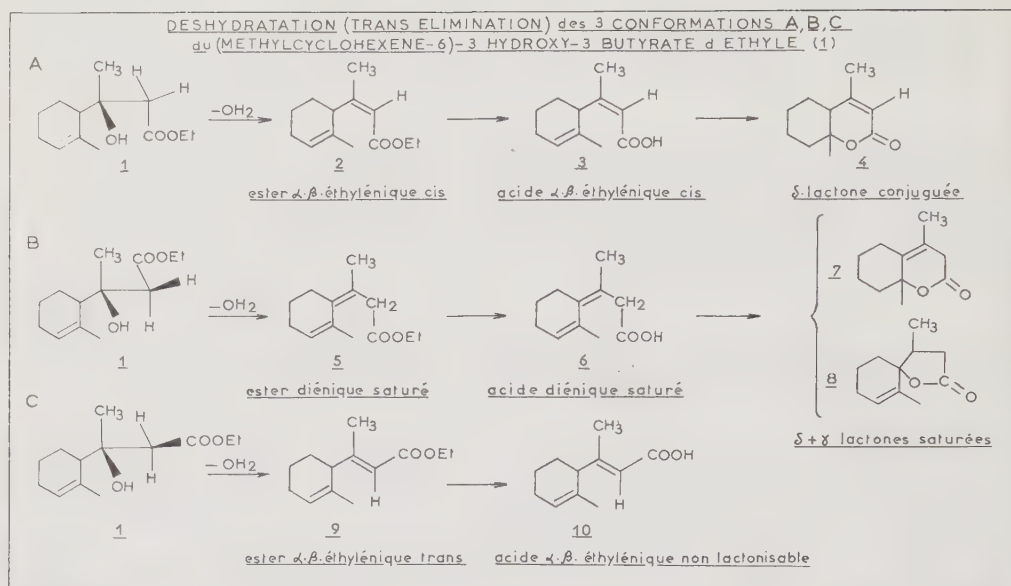
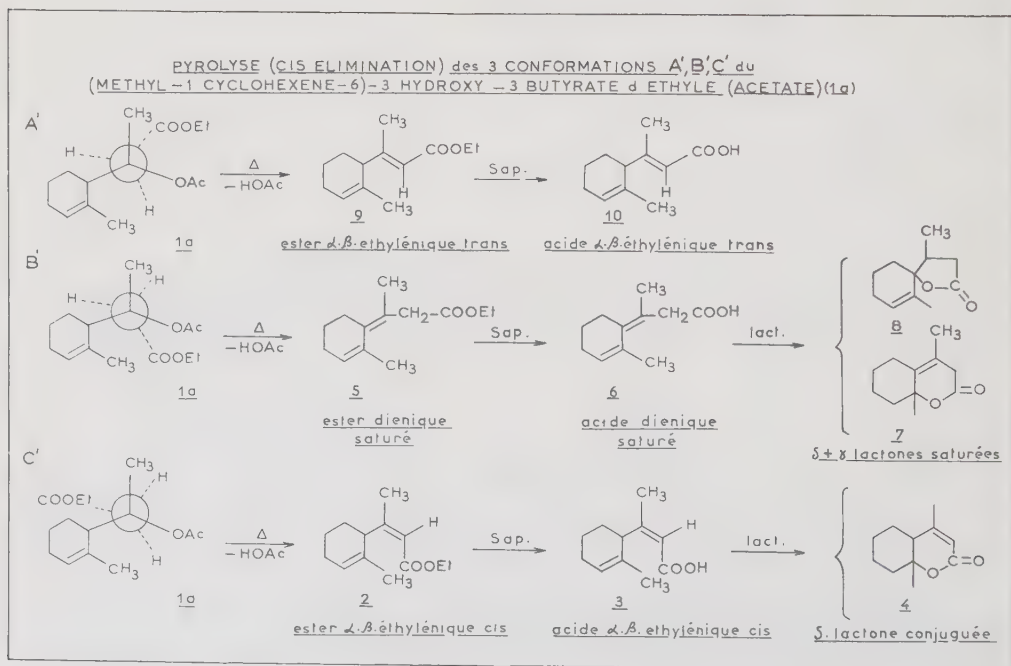


Tableau II



L'examen de ces deux tableaux nous conduit aux résultats suivants :

● Par pyrolyse, comme par déshydratation, de l'unique ester alcool provenant de l'action du bromoacétate d'éthyle sur le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène, nous devons observer la formation :

1) - d'un ester $\alpha\beta$ éthylénique cis 2 lactonisable en δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 4.

2) - d'un ester $\beta\gamma$ éthylénique du type rétro 5, lactonisable en un mélange de δ lactone saturée 7 et de γ lactone également saturée 8.

3) - d'un ester $\alpha\beta$ éthylénique trans 9 saponifiable en acide $\alpha\beta$ éthylénique de structure trans, non lactonisable 10.

Etude spectrale des produits de déshydratation-

Le spectre I.R. présente une large bande $\nu(\text{C=O})$ comprise entre 1715 cm^{-1} et 1740 cm^{-1} mettant en évidence la formation de plusieurs produits de déshydratation. Une bande $\nu(\text{C=C})$ à 1640 cm^{-1} , assez intense, confirme la formation d'esters $\alpha\beta$ éthyléniques. Si, aux résultats I.R., on ajoute le fait que le spectre U.V. présente un maximum aplati à 216 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 8500$, doublé d'une large bande à 250 $\text{m}\mu$, il en résulte que la déshydratation nous a conduit au mélange d'ester 1, 4, et 8 attendus.

SAPONIFICATION

Elle est effectuée à l'aide de potasse alcoolique ; le rendement est de 90 %.

Etude spectrale- Le spectre I.R. présente une large bande $\nu(\text{C=O})$ comprise entre 1720 et 1680 cm^{-1} , doublée d'une bande $\nu(\text{C=C})$ intense à 1625 cm^{-1} . Nous sommes donc en présence des acides 3, 6, 10.

Ce résultat est confirmé par le spectre U.V. En effet, il présente un premier maximum à 218 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 13000$, attribuable aux acides conjugués cis et trans, 3 et 10, plus une large bande comprise entre 230 et 250 $\text{m}\mu$ caractéristique du système diénique heteroannulaire, présent dans l'acide 6.

LACTONISATION-

Elle est réalisée en milieu acide formique.

Durée de l'opération, une heure, température 80° ; le rendement est de 80 %. Une fraction lactonisable, représentant 60 % de la quantité récupérée après lactonisation, est obtenue. C'est un mélange de trois lactones. Le spectre I.R. présente dans la région $\nu(\text{C=O})$ trois bandes situées, respectivement à 1779 (f), 1753 (f), 1720 (F) cm^{-1} .

Les deux premières bandes correspondant aux δ et γ lactone 7 et 8 résultant de la lactonisation de l'acide rétro 5.

La troisième, la plus importante correspond à la δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 4. De ces trois lactones, seule la δ , $\alpha\beta$ éthylénique 4 a pu être isolée, à l'état pur, par recristallisation ; c'est un solide blanc fusion 97°. Spectre I.R. $\nu(\text{C=O})$ 1720 cm^{-1} , U.V. λ max 217 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 13000$.

La deuxième fraction (40 %) est l'acide $\alpha\beta$ éthylénique trans 10, c'est un solide blanc, fusion 102°-103°.

La faible proportion d'ester rétro 5 obtenu est explicable par l'analyse des modèles représentant les trois conformations A, B, C. En effet, celles-

ci présentent une bonne répartition des groupements encombrants, cycle, méthyl, groupement carbétoxy dans les conformations A et C alors que ces trois substitutions, dans la conformation B, sont telles que de fortes interactions, telles que (cycle, COOEt), (COOEt, méthyle) se développent. De plus, cette conformation élimine la formation d'une liaison hydrogène (OH, groupement ester) qui est caractéristique des esters β hydroxylés tertiaires.

Pyrolyse de l'acétate correspondant-

L'acétate obtenu, après beaucoup de difficultés (voir partie expérimentale), est pyrolysé, deux fois à 450°, le rendement de la pyrolyse est de l'ordre de 70 à 75 %. Le produit obtenu est un mélange d'esters $\alpha\beta$ éthyléniques 2, 9 et rétro 10, pauvre en ce dernier, comme le prouve les données spectrales.

I.R. : bande $\nu(\text{C=O})$ 1734 cm^{-1} (ester saturé) faible
 bande $\nu(\text{C=O})$ 1720 cm^{-1} } (esters conjugués) très intenses
 bande $\nu(\text{C=C})$ 1640 cm^{-1} }

U.V : 1) - λ max 218 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 14\,000$ esters conjugués.

2) - λ max 230-250 $\text{m}\mu$ très faible ; ester rétro.

Afin de déterminer les pourcentages en esters éthyléniques cis et trans, ce mélange a été soumis, comme précédemment, à une saponification suivie d'une lactonisation.

Qualitativement, les résultats sont comparables à ceux de la deshydratation ; quantitativement, ils en diffèrent sensiblement, puisque la fraction lactonisable ne représente plus que 40 % de la quantité récupérée, après lactonisation (deshydratation 60 %), alors que 60 % d'acide trans 10 sont obtenus.

La fraction lactonisable est constituée d'un mélange des trois lactones 4, 7, 8 où domine, très nettement, la δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 4. Ce résultat s'interprète facilement si l'on examine les formes éclipsées correspondantes aux trois conformations limites A', B', C' qui interviennent au cours de la pyrolyse de l'acétate. (voir tableau II).

En effet, des deux conformations pouvant conduire à des esters $\alpha\beta$ éthyléniques, c'est-à-dire les conformations A' et C', c'est la conformation A' qui est fortement favorisée puisque l'interaction entre les groupements volumineux, cycle COOEt, ne peut avoir lieu, les deux substitutions étant en position trans ; alors que cette interaction se manifeste dans la conformation C'.

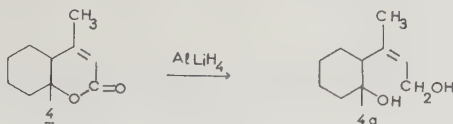
Conclusion :

La deshydratation de l'ester β hydroxylé résultant de l'action du bromoacétate d'éthyle sur le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène d'une part, et la pyrolyse de l'acétate correspondant, d'autre part, conduisent au même mélange d'esters $\alpha\beta$ éthyléniques cis et trans, la présence d'un méthylène en α de l'hydroxyle permettant par suite de la libre rotation d'avoir un hydrogène soit en position cis ou trans par rapport à celui-ci, justifie ce résultat.

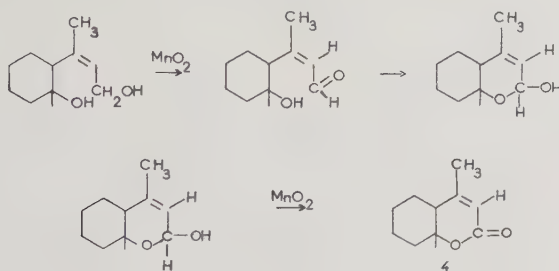
Avant d'envisager l'action du Méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène sur l' α bromopropionate d'éthyle nous mentionnons quelques particularités de la lactone 4.

Etude de la δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique, 4

La δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 4 réduite par l'hydrure d'aluminium lithium, conduit au diol 4a ;



Le caractère allylique de l'alcool primaire est mis en évidence par oxydation sur MnO_2 , la lactone 4 est en effet obtenue avec un rendement de 80 %, le mécanisme de formation de 4 est le suivant :



Par deshydratation au moyen de sulfate acide de potassium ou de l'acide paratoluène sulfonique en phase benzénique, une cétone saturée 4b non cyclique contenant un système diénique conjugué prend naissance.

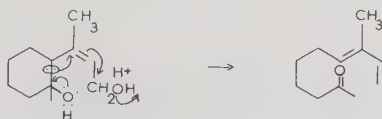
Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O}) = 1715 \text{ cm}^{-1}$

bandes vinyl à 900 ; 990 ; 1600 ; 1640 ; 3090 cm^{-1} .

Spectre U.V. $\lambda_{\text{max}} 232 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 11500$

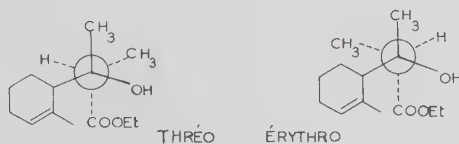
Microhydrogénation 3 H_2 , Analyse centésimale $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$.

Seul un mécanisme de deshydratation acido catalysée concertée avec rupture du cycle, permet de comprendre la réaction et la formation d'une telle cétone.



b) Méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène + α bromopropionate d'éthyle-

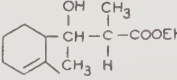
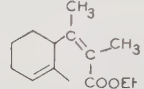
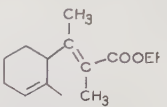
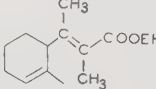
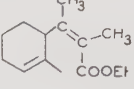
L' α bromopropionate d'éthyle présentant un carbone asymétrique, deux esters β hydroxylés diastéréoisomères thréo et érythro prennent naissance au cours de la réaction.



Dans les tableaux III et IV, nous avons, comme pour le bromoacétate d'éthyle, résumés les résultats auxquels, théoriquement, doivent conduire les trois conformations limites des deux isomères thréo et érythro, au cours de la déshydratation (trans élimination) et de la pyrolyse des acétates correspondants (cis élimination).

La lecture de ces tableaux conduit en ce qui concerne la nature des esters $\alpha\beta$ éthyléniques obtenus au cours de ces deux opérations, aux résultats suivants. (voir tableau)

NATURE DES COMPOSÉS $\alpha\beta$ ÉTHYLÉNIQUES OBTENUS AU COURS DES OPÉRATIONS DE DESHYDRATATION ET DES PYROLYSES DES ACÉTATES

	DESHYDRATATION	PYROLYSE
		
THRÉO	PRODUIT CIS LACTONISABLE 	PRODUIT TRANS NON LACTONISABLE 
ÉRYTHRO	PRODUIT TRANS NON LACTONISABLE 	PRODUIT CIS LACTONISABLE 

D'après l'étude R.M.N., nous savons que la réaction de Réformatsky entre le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène et l' α bromopropionate d'éthyle est stéréosélective à 75 %.

Nous allons déterminer maintenant la stéréochimie de la réaction en analysant successivement les produits obtenus :

- 1°) - au cours de la déshydratation
- 2°) - au cours de la pyrolyse des acétates correspondants.

Deshydratation.

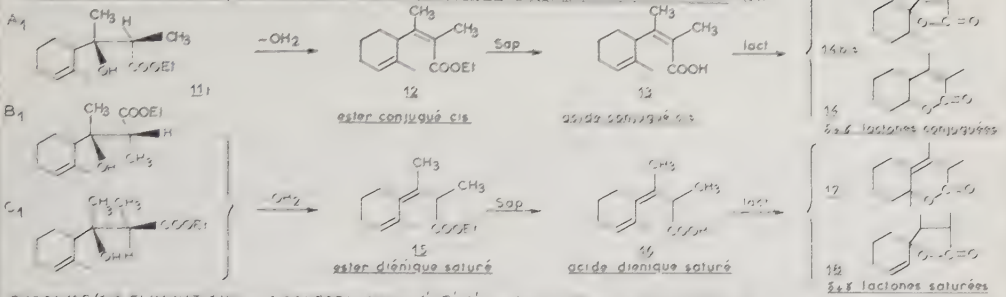
Nous avons réalisé la deshydratation à l'aide de sulfate acide de potassium, 5 heures à 180° sont nécessaires, le rendement est de 80 %.

Etude spectrale- Le spectre I.R. présente une large bande $\nu(\text{C}=\text{O})$ formée de trois pics situés respectivement à 1715 cm^{-1} (m) 1730 cm^{-1} (F) 1755 cm^{-1} (f) et une bande $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1630 cm^{-1} . L'analyse mettant en évidence la formation de lactones au cours de la deshydratation, nous avons pu attribuer le pic 1755 cm^{-1} à la γ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 14 bis qui résulte de l'isomérisation thermique de la δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 14.



Tableau III

DESHYDRATATION (TRANS-ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS A₁, B₁, C₁ du METHYL-2-(METHYLCYCLOHEXÈNE-6)-3-HYDROXY-3-BUTYRATE D'ETHYLE DIASTÉRÉOMÈRE IMPAIR (11)



PIROLYSE (CIS-ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS A₁, B₁, C₁ de L'ACÉTATE (11), CORRESPONDANT

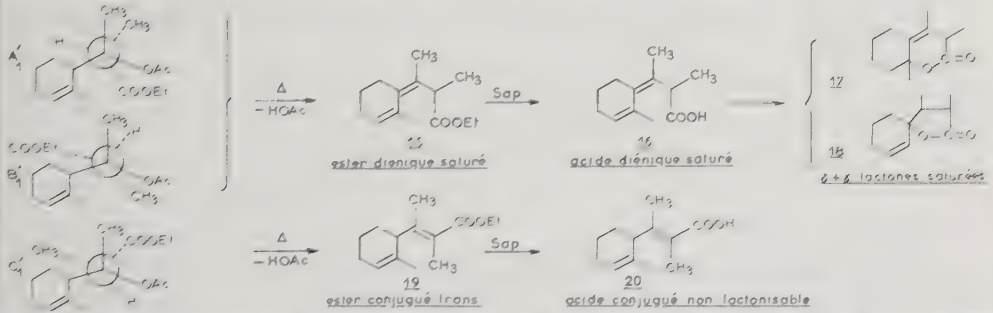
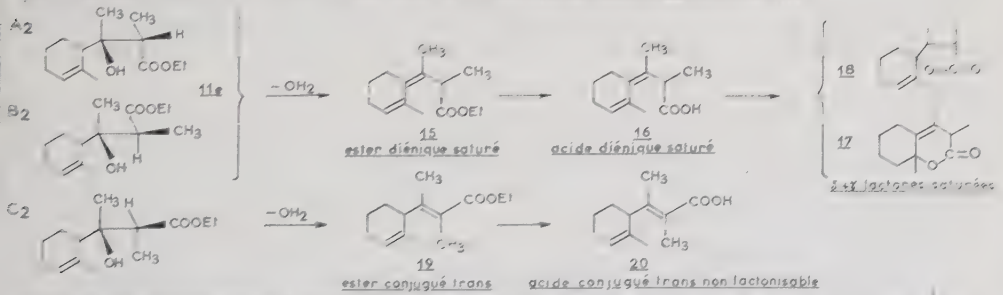
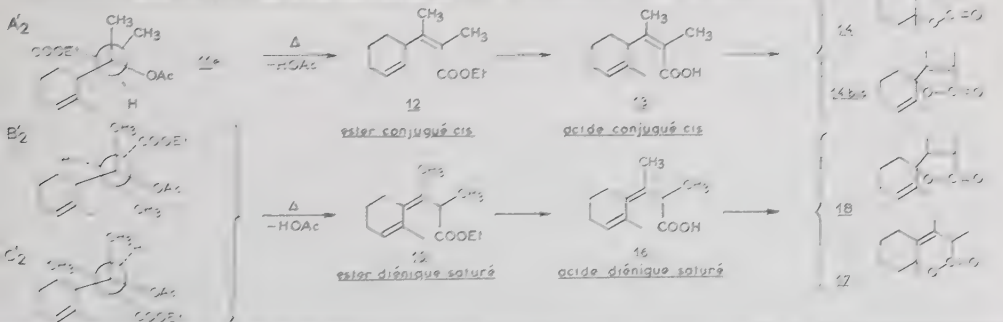


Tableau IV

DESHYDRATATION (TRANS-ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS A₂, B₂, C₂ du METHYL-2-(METHYLCYCLOHEXÈNE-6)-3-HYDROXY-3-BUTYRATE D'ETHYLE (DIASTÉRÉOMÈRE PAIR (11))



PIROLYSE (CIS-ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS A₂, B₂, C₂ de L'ACÉTATE (11), CORRESPONDANT



Spectre U.V. - Le spectre U.V. présente un seul maximum à 220 m μ correspondant à la formation d'esters $\alpha\beta$ éthyléniques, l'absence totale d'absorption entre 230 et 250 m μ , éliminant la formation de l'ester diénique saturé 15 prouve que seules les conformations A₁ pour l'érythro et C₂ pour le thréo interviennent au cours de la deshydratation. Trois raisons semblent justifier ce résultat :

1) - L'examen des modèles montre que seules ces deux conformations présentent une répartition bien équilibrée des groupements encombrants (CH₃, CH₃, COOEt, cycle) situés de part et d'autre des substitutions H et OH alors qu'ils sont tous gauches les uns par rapport aux autres dans les quatre autres conformations B₁, C₁, (thréo) A₂, B₂ (érythro).

2) - Elles sont favorables à un mécanisme de deshydratation de type concerté.

3) - Elles assurent la liaison intramoléculaire entre le OH et le groupement ester.

Saponification-

Elle est effectuée à l'aide de potasse alcoolique ; le rendement est très correct, 90 %.

On isole :

1) - Une fraction neutre (10 %) qui est un mélange des deux lactones 14 et 14 bis.

2) - Une fraction acide. Le spectre I.R. est caractéristique d'un acide ou d'un mélange d'acides $\alpha\beta$ éthyléniques $\nu(\text{C=O})$ 1693 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=C})$ 1640 cm⁻¹. Nous sommes donc en présence des acides $\alpha\beta$ éthyléniques cis et trans 13 et 20.

L'unique maximum vers 220 m μ en U.V., confirme l'absence de l'acide saturé 16 présentant un diène hétéroannulaire.

Lactonisation -

La lactonisation par l'acide dure 1 heure, à 80°. Plusieurs essais nous ont conduit, sensiblement, aux mêmes rendements ; ils varient, entre 80 et 85 %, ce qui nous permet de considérer que le dosage du mélange d'acides $\alpha\beta$ éthyléniques cis et trans obtenus, après saponification est tout à fait valable par cette méthode.

Dans tous les cas, 80 % de la quantité récupérée après lactonisation constituent la fraction lactonisable, c'est un mélange des deux lactones 14 et 14 bis très riche en δ lactone 14.

La deuxième fraction non lactonisable (20 %) est constituée par l'acide éthylénique trans 20 :

En conclusion, la deshydratation du mélange des deux diastéréoisomères thréo et érythro obtenus au cours de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène confirme la prédominance d'un des deux diastéréoisomères (80 %). Ce résultat présente une grande importance. En effet, le fait d'avoir démontré par deshydratation la stéréosélectivité de la réaction, et, d'avoir pu la chiffrer avec la même précision, ou presque, que la R.M.N., nous permet de penser, qu'effectivement, la déshydratation opère suivant un processus d'élimination comparable à une trans élimination.

Le fait d'obtenir 80 % d'ester $\alpha\beta$ éthylénique cis lactonisable précise la stéréochimie de la réaction. Elle est en faveur de l'isomère thréo. Nous allons montrer que la pyrolyse des acétates correspondants la confirme.

PYROLYSE DES ACÉTATES -

La pyrolyse est effectuée à 420°, le rendement est de 70 % l'analyse est théorique, ce qui élimine toute lactonisation.

Etude spectrale- Le spectre I.R. présente deux pics $\nu(\text{C}=\text{O})$ à 1720 cm^{-1} et 1732 cm^{-1} . Le premier est attribuable aux esters insaturés 12 et 19 ; le deuxième à l'ester saturé rétro 15.

Ce résultat est confirmé par le spectre U.V. qui présente une large bande entre 220 et 250 $\text{m}\mu$ avec un maximum à 233 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 6500$, ce qui prouve la présence du système diénique hétéroannulaire caractéristique de l'ester saturé 15.

Par saponification de ce mélange, on obtient, avec un rendement de 80 %, les acides correspondants dont le spectre I.R. présente une large bande $\nu(\text{C}=\text{O})$ centré à 1695 cm^{-1} , une bande $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1640 cm^{-1} .

Le spectre U.V. est en tout point comparable au spectre des esters, large bande de 210 à 250 $\text{m}\mu$; λ_{max} 240 $\text{m}\mu$; $\epsilon = 6000$.

Lactonisation-

Par traitement à l'acide formique, 75 % à 80 % du mélange précédent sont récupérés inchangés, c'est l'acide $\alpha\beta$ éthylénique trans 20. La fraction lactonisable (25 %) est un mélange des trois lactones 14, 17, 18, le spectre I.R. présentant trois bandes $\nu(\text{OH})$ à 1710 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} et 1770 cm^{-1} .

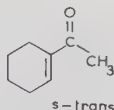
En conclusion, la pyrolyse des acétates correspondants aux deux diastéréoisomères résultant de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène ayant conduit à l'ester $\alpha\beta$ éthylénique trans, dans les proportions de 80 %, confirme la composition de ce mélange à savoir :

75 % à 80 % d'isomère thréo

25 % à 20 % d'isomère érythro

II - ACETYL-I CYCLOHEXENE

L'acétyl cyclohexène fut synthétisé suivant la méthode de Earl Royal et Hendry (23). L'agent acétylant est l'anhydre acétique, le catalyseur, le chlorure stannique. Des données spectrographiques I.R., bandes $\nu(\text{C}=\text{C})$ et $\nu(\text{C}=\text{O})$ situées, respectivement à 1633 cm^{-1} et 1645 cm^{-1} , U.V., λ_{max} 235 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 12500$ ont établi que dans l'acétyl-1 cyclohexène, la conjugaison du carbonyle avec la double liaison était du type s-trans (24).



Nous avons effectué sur cette cétone la même étude qu'avec le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène.

a) Acétyl-1 cyclohexène + Bromoacétate d'éthyle-



Trois conformations limites D, E, F peuvent être écrites.

Déshydratation-

Le tableau V résume les possibilités auxquelles peuvent conduire les trois conformations D, E, F au cours de la déshydratation. Nous avons tenu compte de la présence de la fonction alcool allylique dans 21, à la déshydratation classique s'ajoutant la possibilité d'une déshydratation avec réarrangement allylique, ce dernier mode d'élimination pouvant être favorisé lorsque la trans élimination est impossible, comme c'est le cas pour la conformation E.



Résultats expérimentaux : La déshydratation est effectuée à l'aide de sulfate acide de potassium, elle est totale au bout de deux heures, température 130°, le rendement est de 90 %.

Etude spectrale des produits de déshydratation-

Le spectre I.R. présente deux bandes de vibration $\nu(\text{C}=\text{O})$ à 1740 et 1720 cm^{-1} , une bande $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1613 cm^{-1} prouvant la formation d'ester saturé 24 (1740 cm^{-1}) et d'esters totalement conjugués 22 et 28 (1720 cm^{-1}).

Ce résultat est confirmé par le spectre U.V. en effet, deux maxima sont présents, l'un correspondant à l'ester 24 à 249 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 10900$, le deuxième, aux esters 22 et 28 conjugués à 270 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 7160$, des valeurs des ϵ , on a pu déduire la proportion de 1/3 d'esters conjugués et de 2/3 d'ester non conjugué.

Saponification-

Par saponification on obtient un mélange d'acides partiellement cristallisé qui permet d'isoler, après essorage, une fraction liquide dont les caractéristiques spectrales sont les suivantes :

I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ à 1735 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{C})$ à 1615 cm^{-1} faible

U.V. un seul maximum à 245 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 10100$

Elles correspondent à l'acide non conjugué 25.

La lactonisation confirme la structure de cet acide, puisqu'après un chauffage d'une heure à 80° sur acide formique, on isole, avec un rende-

Tableau V

DESHYDRATATION (TRANS ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS D, E, F,
du (CYCLOHEXÈNE-1)-3 HYDROXY-3 BUTYRATE d'ETHYLE (21)

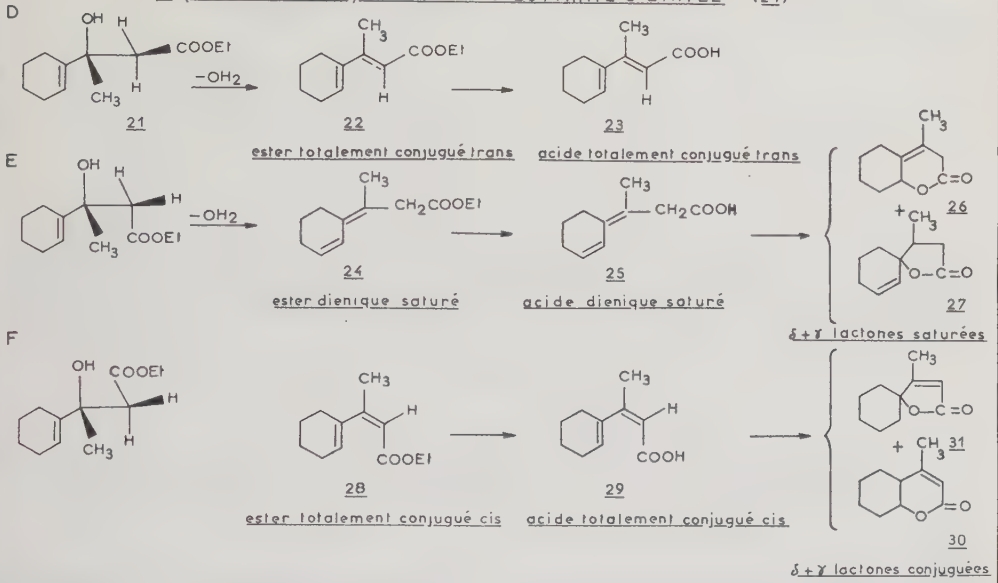
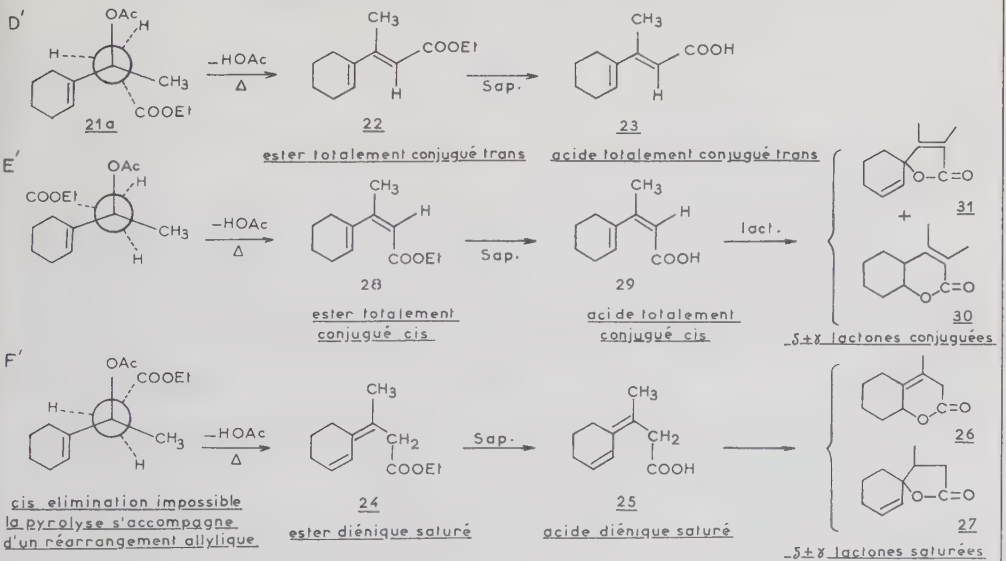


Tableau VI

PYROLYSE (CIS ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS D', E', F' du (CYCLOHEXÈNE-1)
-3 HYDROXY-3 BUTYRATE d'ETHYLE (ACETATE) (21a)



ment de 70 % deux lactones ; spectre I.R. $\nu(\text{C=O})$ 1730, 1770 cm^{-1} qui ne sont autres que les lactones 26 et 27.

La fraction cristallisée ($F = 115^{\circ}\text{-}117^{\circ}$) présente toutes les caractéristiques d'un acide $\alpha\beta$, $\gamma\delta$ éthylénique. I.R. $\nu(\text{C=O})$ 1690 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$ 1615 cm^{-1} , U.V. λ max 266 $\text{m}\mu$.

C'est un mélange des acides entièrement conjugués cis et trans. En effet, l'acide formique même dans des conditions très énergiques n'en lactonise que 10 % en conduisant aux δ et γ lactones conjuguées 30 et 31.

La fraction non lactonisable (90 %) est l'acide conjugué trans 23.

En conclusion, la déshydratation de l'ester β hydroxylé résultant de l'action du bromoacétate d'éthyle sur l'acétyl-1 cyclohexène, conduit aux trois esters théoriquement possibles. Elle montre, en outre, que le mode de déshydratation prépondérant est la déshydratation avec transposition allylique, le plus défavorisé étant la trans élimination avec formation d'ester entièrement conjugué cis 28.

PYROLYSE DE L'ACETATE CORRESPONDANT.

La pyrolyse des trois conformations limites D', E' et F' doit nous conduire qualitativement, si non quantitativement, au même mélange d'esters diéniques que la déshydratation (voir tableau VI), c'est ce que confirme l'expérience.

Résultats expérimentaux. Après deux pyrolyses effectuées à 420° , rendement 70 %, on obtient un mélange des trois esters diéniques 22, 24, 28.

Spectre I.R. : esters insaturés 22 et 28 bande $\nu(\text{C=O})$ à 1720 cm^{-1} ; $\nu(\text{C=C})$ à 1635 cm^{-1}

ester diénique non conjugué 24 bande $\nu(\text{C=O})$ 1740 cm^{-1}

Spectre U.V. : deux maxima ester entièrement conjugué λ max 265 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 6000$ (30 %).

ester diénique du type rétro, trois maxima, 227, 235, 242 $\text{m}\mu$, λ 235, $\epsilon = 16680$ (70 %).

Par ce résultat, nous voyons que la pyrolyse, avec transposition allylique est nettement favorisée.

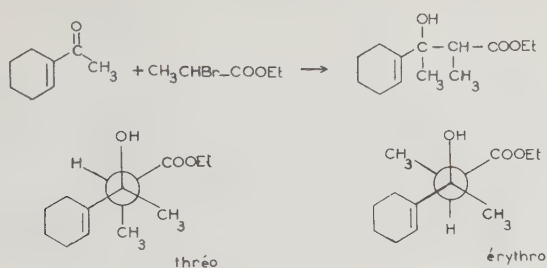
Ce mélange est saponifié, deux fractions sont isolées.

Une fraction solide $F = 120^{\circ}$, c'est un mélange des deux acides entièrement conjugués 23 et 29. La composition est déterminée par lactonisation, il est constitué de 15 % d'acide cis 29 puisque 85 % sont récupérés, inchangés, après traitement à l'acide formique. Les 15 % lactonisables, nous ont conduit aux δ et γ lactones insaturées 30 et 31 déjà étudiées au cours de la déshydratation. Quant à l'acide non lactonisable il est en tout point identique à l'acide conjugué trans 23.

Une fraction liquide qui n'est autre que l'acide diénique saturé 25 comme le prouve sa lactonisation en lactones 26 et 27.

Donc, comme prévu, la pyrolyse, tout comme la déshydratation, nous ont conduit aux mêmes résultats.

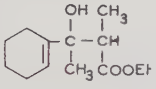
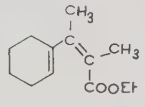
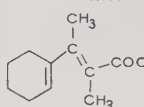
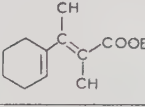
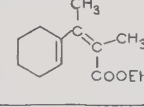
b) Acétyl-1 cyclohexène + α Bromopropionate d'éthyle-



Dans les tableaux VII et VIII sont résumés les comportements des deux diastéréoisomères thréo et érythro au cours de la déshydratation et de la pyrolyse des acétates correspondants.

La lecture de ces tableaux nous conduit en ce qui concerne la nature des composés $\alpha\beta$ éthyléniques obtenus aux résultats suivants :

NATURE DES COMPOSÉS $\alpha\beta$ ÉTHYLÉNIQUES OBTENUS AU COURS DES OPERATIONS DE DESHYDRATATION ET DES PYROLYSES DES ACÉTATES

	DESHYDRATATION	PYROLYSE
THRÉO	PRODUIT CIS LACTONISABLE 	PRODUIT TRANS NON LACTONISABLE 
ÉRYTHRO	PRODUIT TRANS NON LACTONISABLE 	PRODUIT CIS LACTONISABLE 

Nous savons d'après l'étude du spectre R.M.N. que la réaction est stéréosélective à 75 %. Si la stéréochimie observée est la même que pour le méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène, c'est-à-dire si c'est l'isomère thréo qui est prépondérant, nous devons observer, au cours de la déshydratation la formation d'un mélange d'esters $\alpha\beta$ éthyléniques riche en isomère cis, la pyrolyse conduisant au contraire préférentiellement à l'isomère trans.

Déshydratation.

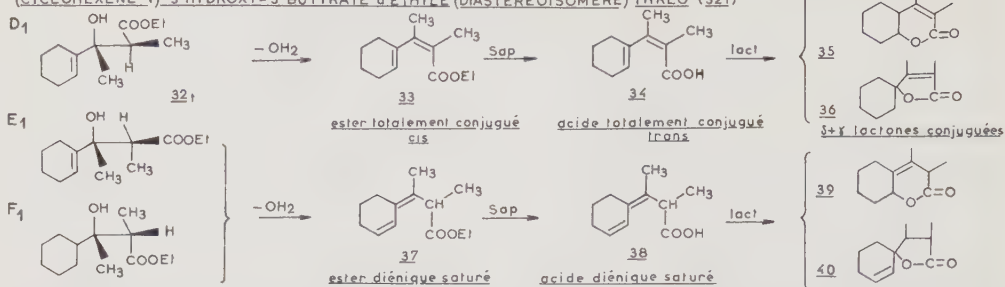
Par déshydratation sur SO_4HK , le mélange des deux β hydroxy-esters obtenus dans les proportions 75/25, nous a conduit aux produits de déshydratation suivants :

- la δ lactone $\alpha\beta$ éthylénique 36

$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1760 cm^{-1} , λ_{max} 219 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 4900$

Tableau VII

DESHYDRATATION (TRANS ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS D₁, E₁, F₁ du METHYL-2-(CYCLOHEXENE 1)-3 HYDROXY-3 BUTYRATE d'ETHYLE (DIASTEREISOMERE) THREO (32!)



PYROLYSE (CIS ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS D₁, E₁, F₁ de l'ACETATE CORRESPONDANT (32)₀

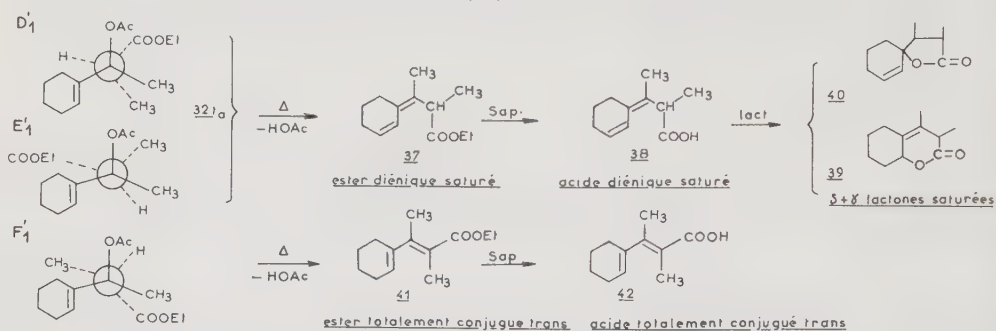
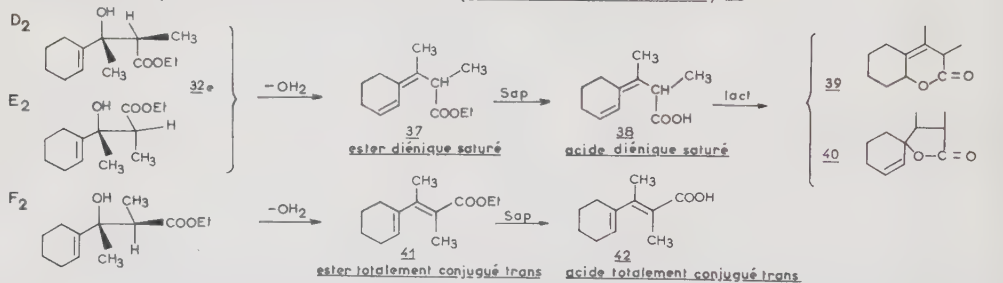
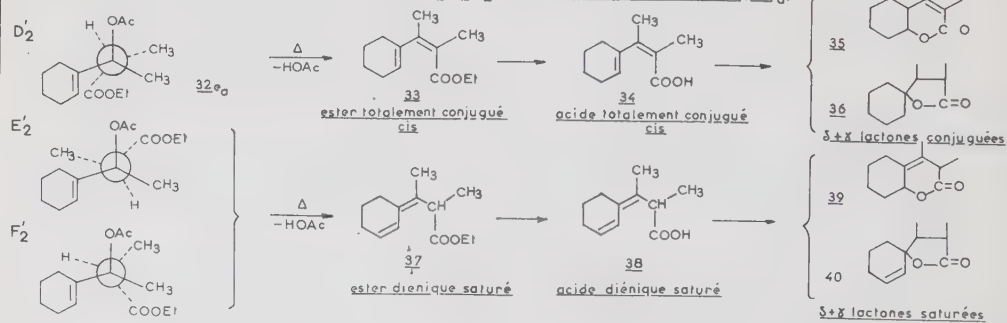


Tableau VIII

DESHYDRATATION (TRANS ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS D₂, E₂, F₂, du METHYL-2 (CYCLOHEXENE-1)-3 HYDROXY-3 BUTYRATE d'ETHYLE (DIASTEREISOMERE ERYTHRO) (32e)



PYROLYSE (CIS ELIMINATION) des 3 CONFORMATIONS D₂E₂F₂ de l'ACETATE CORRESPONDANT (32,9)



- l'ester diénique saturé 37

ν C=O) 1730 cm^{-1} λ_{max} 246 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 11\,900$

La saponification de ce mélange permet d'isoler la γ lactone 36 ; c'est un solide, fusion 74° , λ_{max} 218 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 13\,800$; de cette valeur on a pu en déduire la composition du mélange précédemment obtenu au cours de la déshydratation, qui est de 1/3 de la lactone pour 2/3 d'ester diénique saturé.

L'acide obtenu s'identifie bien à l'acide rétro 38, sa lactonisation conduisant aux lactones δ et γ saturées 39 et 40 dans des proportions sensiblement égales.

Le rendement de la lactonisation n'étant que de 70 %, nous avons étudié la fraction non lactonisable, c'est une masse visqueuse peu soluble dans les solvants usuels, dont le spectre I.R. est caractéristique d'un acide, quant au spectre U.V. il ne présente aucun maximum ; il semble que nous soyons en présence d'un produit de polymérisation.

En résumé la déshydratation nous a conduit en ce qui concerne les produits éthyléniques essentiellement à l'ester *cis* permettant de conclure, comme dans le cas du méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène à la prépondérance de l'isomère thréo.

PYROLYSE DES ACETATES CORRESPONDANTS-

La pyrolyse est effectuée deux fois à 420° , le rendement global 70 %, le produit obtenu présente en I.R. une seule bande ν (C=O) à 1730 cm^{-1} et absorbe en U.V. à 237 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 15\,600$. L'absence d'un deuxième maximum important, vers 270 $\text{m}\mu$ permet de conclure à la formation presque exclusive d'ester diénique non conjugué 37.

L'acide obtenu après saponification confirme le résultat précédent, en effet, c'est un liquide. I.R. bande ν (C=O) 1710 cm^{-1} , absence de bande ν (C=C) de conjugaison vers 1620 cm^{-1} ; absorption en U.V. caractéristique d'un système diénique hétéroannulaire λ_{max} 239 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 17\,900$. Par lactonisation, on obtient, avec un rendement de 70 % un mélange des deux lactones saturées 39 et 40, la fraction non lactonisable étant en tout point semblable à celle observée lors de la lactonisation des produits de déshydratation.

En résumé, la pyrolyse nous a conduit essentiellement à l'ester diénique saturé 37. Nous n'avons pas obtenu, comme au cours de la déshydratation la lactone 36, il ne s'est donc pas formé d'ester totalement conjugué *cis* 33. Ce résultat confirme donc la composition du mélange des deux diastéréoisomères obtenus lors de la réaction entre l' α bromopropionate d'éthyle et l'acétyl-1 cyclohexène, composition qui est la suivante :

thréo 75 %

érythro 25 %

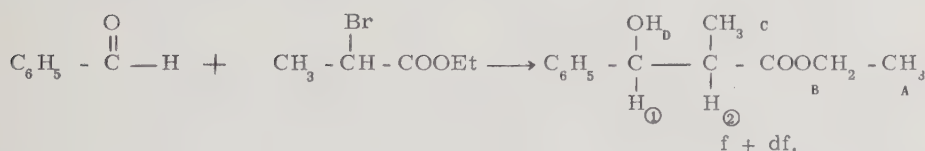
Par R.M.N. en ce qui concerne les cétones alcoylaromatiques, par voie chimique, en série alicyclique, nous venons de montrer que la réaction de Réformatsky est hautement stéréosélective (75 %) et que dans tous les cas cette stéréosélectivité est en faveur de l'isomère thréo.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA STÉROCHIMIE DE LA RÉACTION DE REFORMATSKY DANS LE CAS DU BENZALDEHYDE ET DE L' α BROMOPROPIONATE D'ÉTHYLE

CHAPITRE I

DONNÉES SPECTRALES



I - R. M. N.

Le spectre du mélange présente 30 pics répartis comme suit :

- Entre 8,5 et 9,2 τ régions des méthyles A et C : 10 pics.

8,7	8,78	8,82	8,88	8,9
8,94	9,00	9,05	9,02	9,17

- Entre 5 τ et 8 τ région du méthylène B, des hydrogènes $\textcircled{1}$ et $\textcircled{2}$, du proton de la fonction alcool : 20, répartis entre quatre quadruplets et deux doublets.

quadruplets	{	7,14	7,27	7,39	7,51	}	H_2	
		7,24	7,36	7,48	7,60			
		5,74	5,86	5,98	6,10	}	CH_2	(B)
doublets	{	5,05	5,13	H_1				
		5,32	5,47					

Ce dernier met en évidence la présence de deux diastéréoisomères en proportions inégales, le dosage est rendu possible à l'aide de la courbe d'intégration, la région utilisée étant celle des doublets des protons H_1 . Le résultat obtenu confirme les données de la littérature (25).

Isomère favorisé (65 %) f, isomère défavorisé (35 %) df

Par chromatographie sur colonne d'alumine les deux diastéréoisomères sont isolés à l'état pur.

Le favorisé étant obtenu en tête de chromatographie (éther de pétrole 70 % benzène 30 %), le défavorisé en fin de chromatographie (éther de pétrole 30 %, benzène 70 %).

Etude R. M. N. des deux diastéréoisomères, f, df

Isomère favorisé (65 %) f

Le spectre R. M. N. est caractéristique d'un produit pur. En effet, il présente pour les méthyles A et C, le méthyle B, l'hydrogène E_1 et l'hydroxyle OH, les 12 pics attendus répartis comme suit :

Triplet du méthyle A	8,74	8,86	8,98	
Doublet du méthyle C	8,88	9,00		
Quadruplet du méthylène B	5,8	5,92	6,04	6,16
Doublet du proton H_1	5,03	6,10		

constante de couplage $JH_1H_2 = 4,7$ cps

Proton du groupement hydroxyle singulet à 6,9 τ .

Isomère défavorisé (35 %) df

Triplet du méthyle A	8,70	8,82	8,94	
Doublet du méthyle C	9,06	9,18		
Quadruplet du méthylène B	5,78	5,90	6,02	6,14
Doublet du proton H_1	5,36	5,50		

constante de couplage $JH_1H_2 = 8,7$ cps

Etude I. R :

Isomère favorisé 65 % (f)

Son spectre I. R. pris à la température ambiante et à une concentration de l'ordre de $2,5 \cdot 10^{-3}$ mole/litre présente deux bandes $\nu(OH)$, une située à 3625 cm^{-1} , elle correspond à un hydroxyle libre, une deuxième plus importante à 3545 cm^{-1} mettant en évidence la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et la fonction ester.

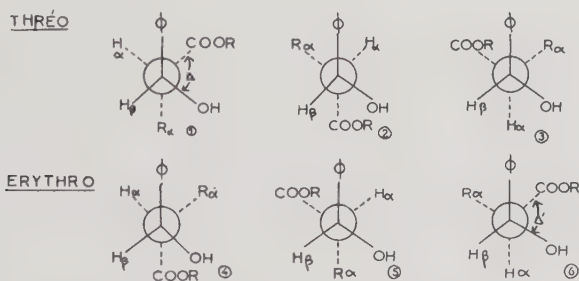
Isomère défavorisé 35 % (df)

A la température ambiante et à une concentration comparable à la précédente son spectre I. R. présente comme pour l'isomère favorisé une bande $\nu(OH)$ libre à 3625 cm^{-1} et deux bandes $\nu(OH)$ intramoléculaires, une faible à 3580 cm^{-1} , une deuxième plus intense à 3520 cm^{-1} .

CHAPITRE II

ATTRIBUTION DES CONFIGURATIONS THREO ET ERYTHRO AUX DEUX DIASTEREISOMERES f et df

Pour traiter le problème nous avons représenté les deux diastéréoisomères par les projections décalées de NEWMANN, car ces projections représentent l'état physique réel des molécules et en même temps donnent les valeurs des angles dièdres (26).



Dans deux conformations ③ et ⑤ la liaison intramoléculaire est impossible ; nous considérons que la bande $\gamma(\text{OH})$ libre observée en I.R. est due essentiellement à l'existence de ces deux conformations. Dans les quatre autres conformations la liaison hydrogène intramoléculaire est favorisée ; nous considérons que ce sont elles qui contribuent à fournir la bande $\gamma(\text{OH})$ associée.

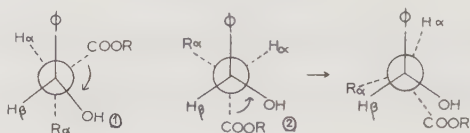
D'autre part, l'existence de la liaison hydrogène intramoléculaire dans les structures ①, ② et ④, ⑥ constitue une tendance à modifier la conformation décalée de telle façon que la liaison hydrogène soit facilitée. La valeur de l'angle dièdre ainsi modifié dépend du "compromis" entre les forces de répulsion stériques qui tendent à maintenir la forme décalée (60°) et les forces d'attraction dues à la liaison hydrogène qui tendent à donner une conformation éclipsée. Il est raisonnable alors de supposer que l'angle dièdre entre les liaisons engagées dans le pont hydrogène sera d'autant plus petit que les forces de répulsion stériques seront plus faibles ; l'examen des modèles indique que c'est le cas pour les formes thréo. Si l'on suppose que l'angle d'équilibre pour les formes thréo ① et ② est Δ et pour les formes érythro ④ et ⑥ est Δ' (voir schéma) nous obtenons l'inégalité :

$$\Delta' > \Delta$$

En même temps nous aurons pour Δ et Δ' les contraintes suivantes :

$$0 \leq \Delta < 60^\circ ; 0 < \Delta' \leq 60^\circ$$

Nous remarquons que les deux conformations décalées thréo ① et ② conduisent à la même forme éclipsée.



par suite nous n'avons pas à considérer des angles Δ différents pour les conformations ① et ② parce que :

$$\Delta_{①} = \Delta_{②} = \Delta$$

ceci signifie aussi que le "poids statistique" c'est-à-dire le peuplement des deux structures ① et ② est le même. Une considération semblable est valable pour les conformations ④ et ⑤ du diastéréoisomère érythro ; nous aurons donc

$$\Delta'_{④} = \Delta'_{⑤} = \Delta'$$

Etude I. R.

Pour apprécier le rapport des concentrations "C" des molécules "libres" et "associées" intramoléculairement $\frac{C_{Ass}}{C_L}$ dans chaque échantillon, nous avons tout d'abord déterminé les intensités intégrées*, B des bandes $\nu(OH)_L$ (B_L) et $\nu(OH)_{Ass}$ (B_{Ass}) puis le rapport :

$$\frac{B_{Ass}}{B_L} = \frac{C_{Ass}}{C_L} \times \frac{1 \times A_{Ass}}{1 \times A_L}$$

où

$$B = \int_{\nu_1}^{\nu_2} E(\nu) d\nu = \int_{\nu_1}^{\nu_2} \log \frac{100}{T(\nu)} d\nu$$

est l'extinction intégrale molaire.

- $A = \int_{\nu_1}^{\nu_2} \epsilon(\nu) d\nu$ Le coefficient intégral molaire d'extinction
- $\epsilon(\nu)$ Le coefficient molaire d'extinction
- $E(\nu) = c.l. \epsilon(\nu)$ L'extinction molaire
- l = l'épaisseur de la cuve (en cm)

En ce qui concerne le rapport $\frac{A_{Ass}}{A_L}$, nous avons choisi l'hypothèse :

$$\frac{A_{Ass}}{A_L} = 1$$

* (Il s'agit des valeurs "apparentes", voir K.S. SESHADRI and R.N. JONES, Spectro chim. Acta (1963) 19, 1013).

Cette hypothèse est considérée actuellement comme acceptable pour des liaisons hydrogènes intramoléculaires (27) par suite le rapport $\frac{B_{Ass}}{B_L}$ conduit directement au rapport des concentrations des formes associées et libres.

Le tableau suivant résume les résultats obtenus

Echantillon	$\frac{B_{Ass}}{B_L}$	Pourcentage des molécules		$\Delta\nu = \nu_L - \nu_{Ass}$
		Associées	Libres	
f	4,94	83,16	16,84	80 cm ⁻¹
df	1,79	63,96	36,04	107 cm ⁻¹

Si à un $\Delta\nu$ plus grand correspond une facilité plus grande d'obtention de la liaison hydrogène alors l'échantillon (df) doit se chélater plus facilement que l'échantillon (f), ce qui doit s'accompagner par une défaveur de la forme libre, pour cet échantillon. Or le tableau montre le contraire, la concentration de la forme libre augmentant d'un facteur supérieur à 2. (36,04 % contre 16,8 %). En conclusion, l'on voit que si l'on base l'attribution des configurations érythro et thréo, aux échantillons f et df sur une considération d'encombrements stériques et des valeurs de $\Delta\nu$ on arrive à la conclusion opposée à celle basée sur une considération d'encombrements stériques et sur la valeur du rapport $\frac{C_{Ass}}{C_L}$.

Pour arriver à lever la contradiction, il est nécessaire de compléter les résultats I.R. par d'autres données, nous avons utilisé les résultats R.M.N.

Etude R.M.N.

Traitement homogène des données I.R. et R.M.N. (28)

Pour chaque échantillon (f et df) on peut écrire une équation de Karplus (29-30)

$$(1) \quad J(f) = D + E \cos^2 \theta ; J(f) = 4,7 \text{ cps}$$

$$(2) \quad J(df) = D + E \cos^2 \theta ; J(df) = 8,7 \text{ cps}$$

où D et E sont des constantes et θ l'angle dièdre des protons vicinaux (H_α et H_β)

Les constantes de couplage trouvées pour les échantillons f et df sont les constantes "moyennes". Pour l'hypothèse f = thréo, df = érythro elles peuvent être exprimées (5) par les équations

$$(3a) \quad J(f) = K_L^{(f)} J \text{ ③} + K_{Ass}^{(f)} [J \text{ ①} + J \text{ ②}]$$

$$(3b) \quad J(df) = K_L^{(df)} J \text{ ⑤} + K_{Ass}^{(df)} [J \text{ ④} + J \text{ ⑥}]$$

où K_L et K_A sont les fractions molaires des formes libres et associées (voir résultats I.R. tableau précédent).

Une deuxième et dernière hypothèse doit être envisagée.

$$f = \text{érythro}, df = \text{thréo}$$

Alors les équations 3 deviennent :

$$(4a) J(f) = K_L^{(f)} J(5) + K_{Ass}^{(f)} [J(4) + J(6)]$$

$$(4b) J(df) = K_L^{(df)} J(3) + K_{Ass}^{(df)} [J(1) + J(2)]$$

Le problème consiste à choisir entre ces deux possibilités. Si l'on considère les constantes D et E comme deux inconnues, on peut les exprimer à partir des deux équations (3a, 3b) d'une part et (4a, 4b) d'autre part, comme des fonctions de Δ et Δ' .

Appelons (3') la solution fournie par les équations (3)

$$(3' a) \quad D = D(f \equiv \text{thréo}) = D(\Delta', \Delta)$$

$$(3' b) \quad E = E(f \equiv \text{thréo}) = E(\Delta', \Delta)$$

et (4') celle obtenue à partir des équations (4)

$$(4' a) \quad D = D(f \equiv \text{érythro}) = D(\Delta, \Delta')$$

$$(4' b) \quad D = D(df \equiv \text{thréo}) = E(\Delta, \Delta')$$

Pour obtenir les D et E réels à partir des équations (3') et (4') les valeurs de Δ et Δ' sont limitées.

Le "champ" des Δ et Δ' permis (pour les échantillons analysés et les deux hypothèses c'est-à-dire $f \equiv \text{érythro}$ et $f \equiv \text{thréo}$) est donné par les diagrammes n° 1 et n° 2.

On peut d'autre part à partir des équations de Karplus déterminer D et E (31) pour les θ de l'intervalle (0° , 180°).

$$D = -0,23 \text{ cps}, \quad E = 9 \text{ cps}$$

A partir de ces valeurs et pour l'hypothèse $f \equiv \text{thréo}$ (équation 3') nous obtenons :

$$\Delta = 21^\circ 24' ; \Delta' = 44^\circ 38'$$

Pour l'hypothèse inverse, c'est-à-dire $f \equiv \text{érythro}$ (équation (4'))

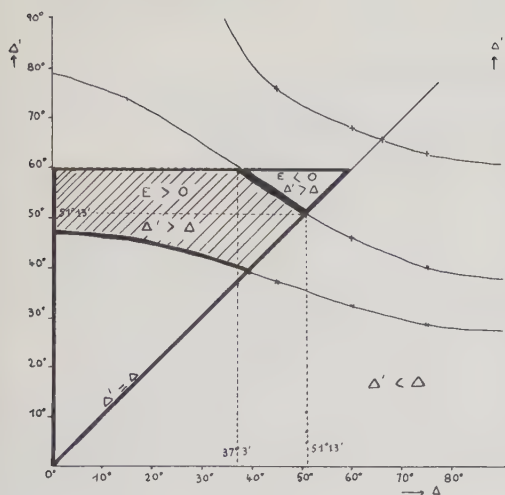
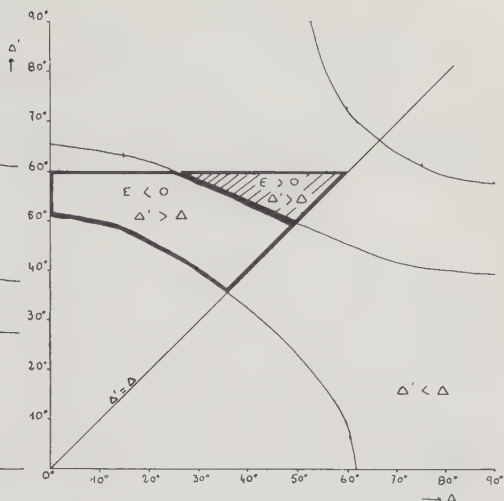
$$\Delta = 75^\circ 18' ; \Delta' = 60^\circ 37'$$

Il est évident que seules les valeurs de Δ et Δ' obtenus pour l'hypothèse $f \equiv \text{thréo}$ correspondent aux contraintes

$$\Delta' > \Delta ; 0 < \Delta < 60^\circ ; 0 < \Delta' < 60^\circ$$

c'est-à-dire que l'hypothèse $f \equiv \text{érythro}$ est à rejeter. Le bilan de la réaction de Réformatsky entre le benzaldéhyde et l' α bromopropionate d'éthyle est le suivant : 65 % d'isomère thréo (favorisé) et 35 % d'isomère érythro (défavorisé).

Discussion : la conclusion à laquelle nous sommes arrivés par la méthode décrite est basée sur certaines hypothèses qui sont les suivantes.

N°1 Ξ ThréoN°1 Ξ Erythro

A - Hypothèses concernant l'appréciation des poids statistiques des conformations pour chaque échantillon.

1°) $A_{Ass} = A_L$ (27)

2°) La bande $\nu(\text{OH})$ libre est due aux contributions des formes ③ et ⑤

Les bandes $\nu(\text{OH})$ associées sont dues aux contributions des formes ①, ② et ④, ⑥

Le poids statistique de ① est égal au poids statistique de ②

Le poids statistique de ④ est égal au poids statistique de ⑥

B - Hypothèses concernant les constantes de couplage ($J_{H_\alpha H_\beta}$) des hydrogènes vicinaux (H_α, H_β)

1) - Les constantes de couplage observées sont les constantes "moyennes" et peuvent être exprimées par les équations

$$J_{H_\alpha H_\beta} = K_L J_L + K_A \sum_i (JA)_i$$

où l'indice L se rapporte à la forme libre et l'indice A aux formes associées intramoléculairement.

2) - La relation entre $J_{H_\alpha H_\beta}$ et l'angle dièdre correspondant est la suivante (29-30)

$$J_{H_\alpha H_\beta} = D + E \cos \theta_{H_\alpha H_\beta}^2$$

3) - Les valeurs des constantes de couplage trouvées varient peu avec la concentration (32)

C - Hypothèses concernant les angles dièdres des conformations

1) - Les conformations décalées sont favorisées par rapport aux conformations éclipsées (26).

2) - L'existence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entraîne une diminution des angles dièdres Δ entre les liaisons C_β -OH et C_α -CO₂R des conformations ① ② et ④ ⑥

3) - Le compromis existant entre les forces de répulsions stériques et les forces d'attraction dues à la liaison hydrogène entraîne les contraintes suivantes concernant les angles Δ et Δ'

$$\Delta < \Delta', \quad 0 \leq \Delta < 60^\circ, \quad 0 < \Delta' \leq 60^\circ$$

Toutes les hypothèses ci-dessus formulées se traduisent directement dans le système des équations que nous avons utilisé pour tester les deux possibilités d'attribution. Les améliorations qui peuvent dans l'avenir être apportées à certaines d'entre elles, pourrons bien sûr modifier les résultats (valeurs de Δ et Δ'). Nous pensons surtout aux hypothèses A_1 et B_3 .

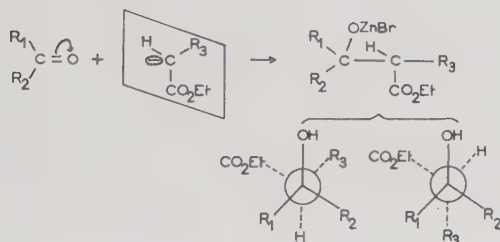
En effet, par analogie avec les valeurs accessibles expérimentalement pour le rapport $\frac{C_{Ass}}{C_L}$ dans le cas d'une liaison hydrogène intermoléculaire, valeurs qui sont toujours supérieures à 1, on peut penser qu'il en est de même pour une liaison hydrogène intramoléculaire (33). Mais une telle analogie entre les liaisons hydrogène inter et intra constituant une hypothèse critiquable nous avons préféré choisir l'hypothèse $A_{Ass} = A_L$ de même l'hypothèse B_3 pourra être vraisemblablement éliminée par la mesure exacte des constantes de couplage effectuée sur des solutions très diluées ($2,5 \cdot 10^{-3}$ mole/litre) où sont absentes les associations intramoléculaires.

L'attribution $f \equiv \text{thréo}$; $df \equiv \text{érythro}$ qui résulte d'un traitement homogène des données R.M.N. et I.R. confirme le mécanisme que nous proposons au chapitre suivant, concernant la réaction de Réformatsky, elle est l'inverse de celle basée essentiellement sur les valeurs des $\Delta\nu$ et des considérations d'encombrements stériques (32). Par contre, elle s'accorde avec celle basée sur des considérations stériques et le rapport C_{Ass}/C_L des formes associées et libres déterminé à partir des intensités intégrées. En effet, les raies carrées des intensités intégrées et non pas les $\Delta\nu$ sont en rapport direct avec l'énergie de la liaison hydrogène (34).

TROISIÈME PARTIE

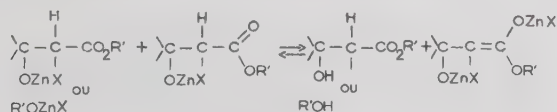
PRÉSENTATION DU MÉCANISME DE LA RÉACTION DE REFORMATSKY

La haute stéréosélectivité observée systématiquement, en faveur de l'isomère thréo, dans le cas des cétones méthylées et du benzaldéhyde, semble éliminer à priori un mécanisme envisageant un carbanion comme forme intermédiaire, car dès lors aucune haute stéréosélectivité, dans la réaction, ne peut être prévue. (35).



Toutefois, avant de rejeter un tel mécanisme, il est nécessaire de vérifier que la réaction n'est pas sous contrôle thermodynamique, c'est-à-dire que l'alcoolate halogénoszincique formé dans la réaction (avant hydrolyse) ne s'équilibre pas. En effet, on peut très bien imaginer, comme l'ont fait certains auteurs (32), que l'alcoolate halogénoszincique formé dans la réaction (avant hydrolyse) est équilibrable, et, que dans ces conditions, on obtienne l'hydroxy-ester correspondant à l'alcoolate le plus stable. Pour ces auteurs (32) deux processus d'équilibration sont possibles :

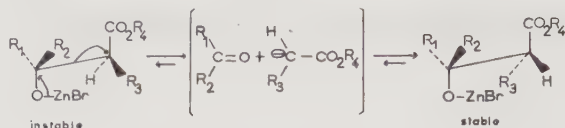
1) - Par une épimérisation sur le carbone α



Par suite de cet équilibre, l'alcoolate énolate peut donner l'alcoolate ester le plus stable.

2) - Par la réversibilité de la réaction

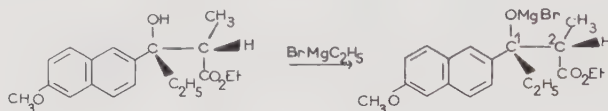
Ils proposent le schéma suivant :



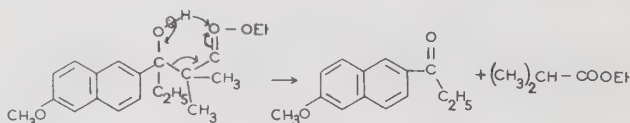
c'est-à-dire que l'alcoolate halogénosincique correspondant à l'isomère le moins stable se décompose en composé carbonylé et en énolate d'ester qui réagissent à nouveau pour donner l'isomère stable.

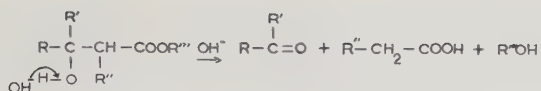
Si, de tels équilibres sont à la base de la stéréochimie, observée dans la réaction de Réformatsky, c'est-à-dire, si cette dernière est thermodynamiquement contrôlée, alors, on doit, systématiquement, en partant d'un des deux diastéréoisomères, et, en se mettant dans des conditions semblables à celles rencontrées dans la réaction de Réformatsky, aboutir à un équilibre entre les deux isomères thréo et érythro sensiblement égal à celui de la réaction proprement dite.

Nous avons pour réaliser ce test d'équilibration choisi le diastéroisomère favorisé résultant de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur le méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène, c'est-à-dire l'isomère thréo. Soumis à l'action du bromure d'éthyl-magnésium, il conduit à l'alcoolate halogénomagnésien correspondant, selon la réaction de ZEREWITINOFF.



Nous l'avons alors chauffé, plusieurs heures, au reflux du mélange solvant benzène/ éther : 75/25. Après hydrolyse, un mélange formé de cétone de départ et d'isomère thréo est récupéré; le spectre R.M.N. révèle l'absence totale du diastéréoisomère défavorisé érythro. Il n'y a donc pas eu équilibration, mais, tout simplement rupture de la liaison $\text{C}_1\text{---}\text{C}_2$ sans recombinaison des éléments formés, c'est d'ailleurs une réaction caractéristique des esters β hydroxylés (36), une telle coupure peut se produire uniquement sous l'action de la chaleur, c'est ainsi que GAY (37) observe dès 190° le clivage des β hydroxyesters résultant de l'action de l' α bromoisobutyrate d'éthyle sur le méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène. C'est encore cette propriété qui explique la coupure observée au cours de la saponification de tels esters.





Un autre test d'équilibration possible consiste à introduire au cours d'une réaction de Réformatsky une quantité connue d'hydroxyester pur, thréo ou érythro, et, de vérifier grâce à la R.M.N., si il y a eu équilibration ou non, c'est-à-dire si les pourcentages des deux diastéréoisomères obtenus ne subissent pas de modification par rapport à une réaction normale, ou, au contraire, rendent compte de la quantité d'hydroxyester introduite.

Toutefois un tel test, n'a de valeur démonstrative de l'équilibration que si le rendement de la réaction est quasi quantitatif, c'est-à-dire, si l'on ne récupère pas en fin de réaction une quantité notable de cétone. Car, il est évident que l'on ne peut pas affirmer la transformation d'un diastéréoisomère en l'autre, et, par suite, parler d'équilibration, si, on isole de la cétone, celle-ci pouvant provenir du clivage de l'hydroxyester introduit qui, échappant au bilan de la réaction, rend toute étude quantitative impossible.

1^{ère} EXPERIENCE :

Nous avons réalisé la réaction de Réformatsky entre le méthoxy-6 propionyl-2 naphthalène et l' α bromopropionate d'éthyle, le diastéréoisomère introduit au départ étant le favorisé c'est-à-dire l'isomère thréo $F = 85^\circ$.

La réaction a porté sur deux grammes de cétone, la quantité d'ester thréo ajouté, étant également de 2 grammes.

Résultats obtenus -

Malgré la disparition totale du zing le spectre I.R. du mélange brut de la réaction révèle la présence d'une quantité importante de cétone. La séparation, esters cétone, est réalisée à l'aide du réactif P de Girard, ce qui conduit au bilan suivant :

	cétone récupérée	1,3 g
	esters	3 g
Dosage R.M.N.	{ thréo	80 %
	{ érythro	20 %

En conclusion, la quantité importante de cétone récupérée, malgré la disparition totale du zinc, semble indiquer qu'à côté de la réaction classique de Réformatsky il se soit produit le clivage d'une certaine quantité du diastéréoisomère thréo introduit, ce qui rend impossible l'étude d'une quelconque équilibration.

2^{ème} EXPERIENCE :

Pour réaliser la deuxième expérience d'équilibration, nous avons choisi comme cétone, l'acétyl-2 naphthalène, l'ester étant toujours l' α bromopropionate d'éthyle, le diastéréoisomère ajouté étant le défavorisé, c'est-à-dire l'érythro $F = 35^\circ-37^\circ$.

La réaction a porté sur 1,5 g de cétone, la quantité d'ester érythro F = 35°-37° introduite étant de 760 mg. Théoriquement, pour une réaction quantitative, nous aurions du récupérer 3,16 g de mélange d'hydroxyesters présentant la composition suivante :

- 70 % de thréo, 30 % d'érythro dans le cas où il y a équilibration

- 52 % de thréo, 48 % d'érythro dans le cas où il n'y a pas équilibration.

Résultats obtenus -

Cétone récupérée 500 mg

esters récupérés 2,3 g

composition déduite du spectre R.M.N. : érythro 52 %

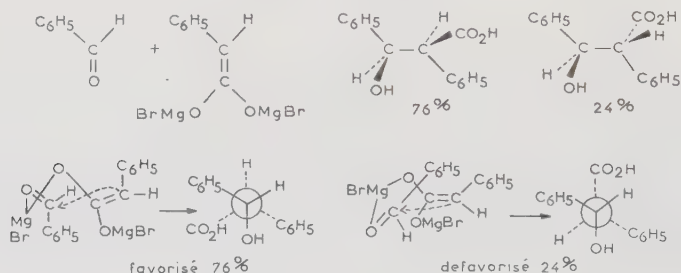
thréo 48 %

Il résulte de ces chiffres qu'il n'y a pas eu équilibration, mieux, la réaction de clivage observée au cours de la première expérience ne s'est pas réalisée, car, seule cette hypothèse permet d'interpréter les pourcentages en isomères thréo et érythro observés.

Il est donc raisonnable de penser que la réaction est irréversible et, que, des deux états de transition susceptibles de conduire aux deux diastéréoisomères théoriquement possible, l'un d'eux présente des différences telles, qu'il est nettement favorisé par rapport à l'autre, en ce qui concerne les interactions stériques et électrostatiques.

Il nous reste à déterminer la structure de cet état de transition.

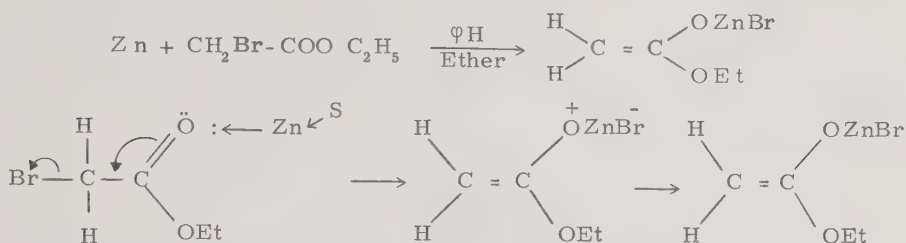
ZIMMERMANN et TRAXLER, en 1957 (38) ont étudié le mécanisme de la réaction d'Ivanoff (39). Afin d'expliquer la prépondérance de formation de l'isomère thréo sur l'isomère érythro, dans l'action de l'énol bromagnésien de l'acide phényl acétique sur le benzaldéhyde, ils furent amenés à considérer un mécanisme cyclique.



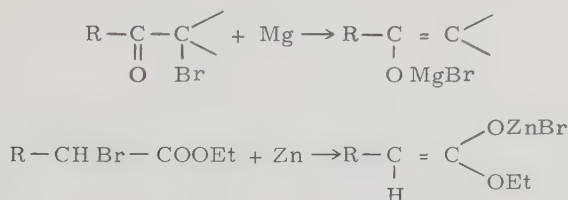
Seul, en effet, ce mécanisme rend compte de cette stéréosélectivité en faveur de l'isomère thréo. L'état de transition lui correspondant fait intervenir la plus basse énergie d'approche pour la liaison, dans tous les autres états de transition une très forte interaction phényl-phényl se développe.

Un état de transition de ce type peut expliquer la stéréosélectivité observée au cours de la réaction de Réformatsky en faveur de l'isomère thréo.

La polarisation permanente du brome facilitée par l'apport nucléophile du carbonyle de l'ester qui, dès ce moment, entre en coordinance avec le zinc lui-même solvaté, peut engendrer l'énolisation de l'ester α bromé en présence de zinc dans un solvant basique tel que le T.H.F. ou le mélange benzène-éther.



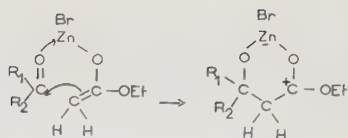
L'existence d'un tel émol, en tant que réactif de Réformatsky, semble admis à l'heure actuelle. On sait qu'une cétone bromée en présence de magnésium conduit à l'énol bromozincique correspondant (40). L'analogie de structure entre une telle cétone et un ester α halogéné permet d'envisager une réaction identique en ce qui concerne ce dernier.



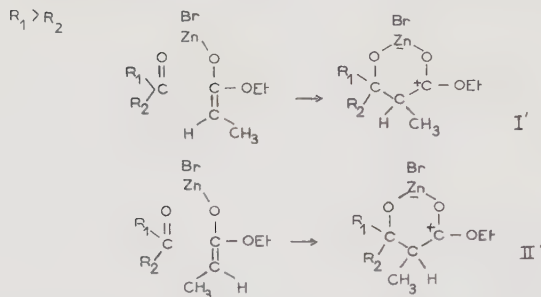
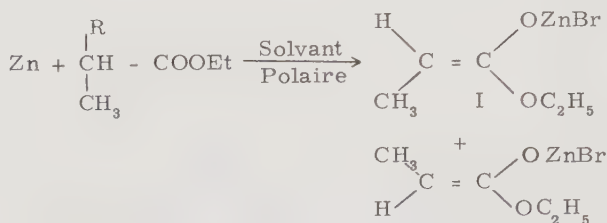
D'autre part, certains arguments contre une structure du type Grignard plaident en faveur de la forme émolique, c'est ainsi que l'on a jamais observé d'addition 1-4 au cours de réactions de Réformatsky lorsque le dérivé carbonylé est $\alpha\beta$ éthylnique, ou de réduction du carbonyle dans le cas d'une cétone encombrée. Or, ces réactions sont caractéristiques des organométalliques du type Grignard. D'autre part, la très grande réactivité du réactif de Réformatsky, vis-à-vis des cétones ou des aldéhydes contraste avec le peu d'affinité qu'ont les organozinciques classiques envers ces dérivés carbonylés. C'est ainsi qu'ils sont utilisés pour synthétiser des cétones à partir de chlorures d'acides.

Enfin VAUGAN, BERNSTEIN et LORBER, très récemment (41) ont étudié le spectre I.R. du réactif obtenu au cours de l'action de l' α bromoisobutyrate d'éthyle sur le zinc au sein du mélange solvant: éther-benzène. Ils ont vérifié qu'il ne présentait pas de bande $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester notable à 1730 cm^{-1} mais une forte absorption à 1525 cm^{-1} compatible avec une liaison zinc oxygène, semblable à celle rencontrée dans le spectre de l'acétyl-acétonate de zinc (42), ce qui semble définitivement confirmer la structure émolique du réactif de Réformatsky.

L'énol bromozincique formé, sa polarisation lui permet de s'additionner sur le carbonyle en donnant un intermédiaire cyclique à six centres

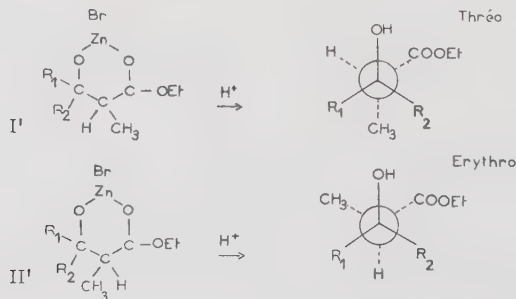


Si ce dernier est unique, dans le cas de l' α bromoacétate d'éthyle, ester α halogéné ne présentant pas de carbone asymétrique, il n'en est pas de même pour des esters asymétriques tel que l' α bromopropionate d'éthyle. En effet, la théorie permet d'écrire deux énols (I et II) et par suite deux états de transition (I' et II')

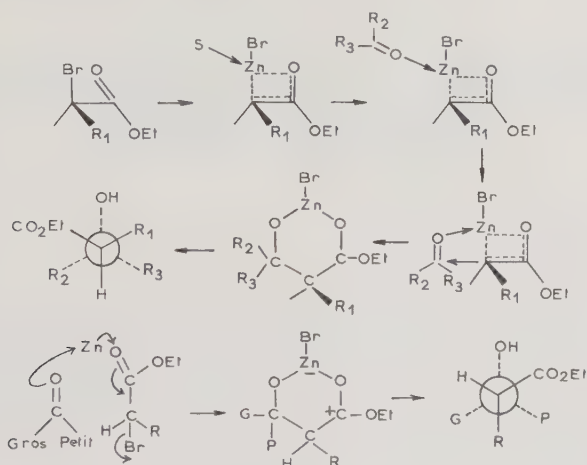


Les interactions stériques qui se développent dans les deux états de transition I' et II' ne sont pas identiques ; seul le complexe dont la formation limite au maximum les interactions entre les substituants volumineux des deux carbones réactionnels est nettement favorisé.

L'analyse des modèles moléculaires est nettement en faveur de l'état de transition I'. Il en résulte que le mécanisme cyclique de la réaction de Reformatsky doit se traduire par une stéréosélectivité dans la réaction en faveur de l'isomère thréo, c'est ce que nous avons systématiquement observé.



Un autre schéma du mécanisme cyclique de la réaction de Réformatsky peut être envisagé, c'est celui qui conduit à l'état de transition par un processus concerté d'énolisation avec formation concomitante du complexe cyclique qui s'oriente de la façon la plus convenable en ce qui concerne l'encombrement de la cétone. Dans ces conditions, nous voyons que dans le cas d'un ester asymétrique, seul, peut être envisagé, la formation de l'énol le plus favorisé puisqu'il se forme au cours de l'addition



C'est ce mécanisme que nous retiendrons pour expliquer l'orientation stérique de la réaction de Réformatsky (43). Il est d'ailleurs, en partie, à la base de l'intéressante généralisation de M. TOROMANOFF intitulée "Sur un principe d'addition aux carbones trigonaux, l'attaque perpendiculaire" (44).

QUATRIÈME PARTIE

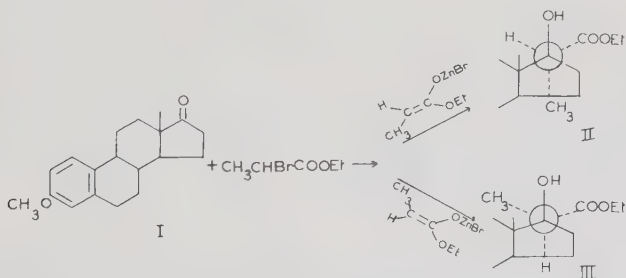
ÉTUDE DE LA RÉACTION DE REFORMATSKY, EN SÉRIE STÉROÏDIQUE

Nous avons choisi pour effectuer cette étude, la méthoxy-3 oestrone, et la progestérone cétylysée en 3.

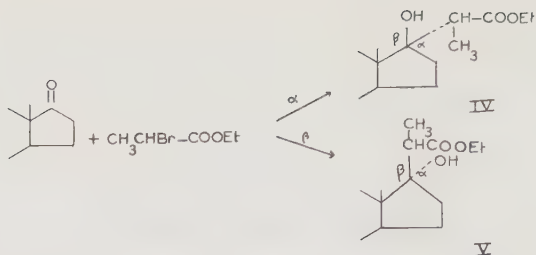
CHAPITRE I

METHOXY - 3 OESTRONE (I)

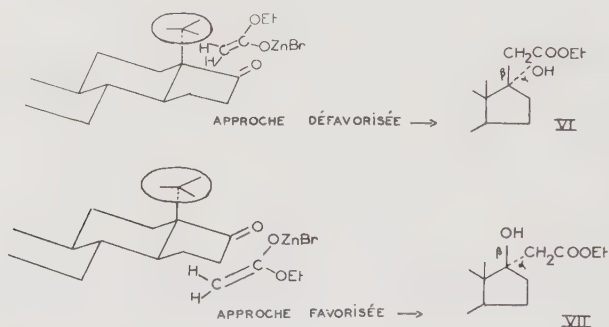
La fonction cétone cyclopentanique rencontrée dans la méthoxy-3 oestrone, ne présentant pas, sur la face α , de gêne stérique, doit orienter assez indifféremment la condensation avec l'énol bromozincique. Dès lors, on doit s'attendre lorsque l'ester α halogéné choisi est asymétrique comme c'est le cas pour l' α bromopropionate d'éthyle à la formation des deux diastéréoisomères théoriquement possibles (II, III).



Avant d'entreprendre l'étude de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur I, il fallait s'assurer que si deux esters β hydroxylés prenaient naissance, ils correspondaient bien aux isomères II et III et non pas aux isomères $\text{OH}_{17}\beta$, $\text{OH}_{17}\alpha$ (IV, V) résultant de l'attaque de l'énol bromozincique sur les faces α (IV) et β (V), cette dernière supposition étant très improbable.



Nous avons donc fait réagir sur la méthoxy-3 œstrone, le bromoacétate d'éthyle, ester α halogéné non asymétrique, afin de vérifier la formation d'un seul ester β hydroxylé, résultat nécessaire pour mettre en évidence l'attaque suivant un seul côté de la molécule. Des deux faces α et β , l'une est fortement favorisée, c'est la face α car l'approche du réactif de Réformatsky n'est gênée par aucune substitution telle que le méthyle 18 rencontré sur la face β .



C'est d'ailleurs cette face qui intervient au cours des réactions d'addition ou de réduction effectuées sur la cétone en C₁₇. (45).

A - METHOXY-3 OESTRONE + BROMOACETATE D'ETHYLE. VII

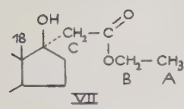
En ce qui concerne la réaction proprement dite, nous avons dû modifier le mode opératoire classique, la méthoxy-3 œstrone très peu soluble est introduite dans la réaction, puis dissoute à chaud dans le minimum de benzène, l'ester α halogéné dilué dans son volume de solvant est alors ajouté goutte à goutte, le rendement de la réaction est de 65 %. Par chromatographie ou recristallisation, on isole un seul ester alcool de Réformatsky, c'est un solide blanc, point de fusion 104°-106° ; R_f = 0,3 (silice 0,2 mm éluant méthyl éthyl cétone, heptane 20/80).

Etude du spectre R.M.N.

Zurcher (46), (47) à travers l'étude de plusieurs stéroïdes a pu établir que les positions des signaux des méthyles 18 et 19 variaient en fonction des substitutions sur les différents carbones du squelette stéroïdique. Dès lors, si les deux esters β hydroxylés VI et VII étaient formés au cours de la réaction de Réformatsky entre la méthoxy-3 œstrone et le bromoacétate d'éthyle, le méthyle 18 devrait se manifester sous la forme d'un doublet.

Le fait que le spectre R.M.N. du produit F = 104°-106°, présente un seul pic situé à 9,10 τ (solvant CCl₄) élimine l'éventualité d'avoir à faire à un mélange d'isomère VI et VII et confirme le fait que l'attaque du réactif de Réformatsky ne s'effectue que sur la face α .

Spectre R.M.N. de F = 104°-106°, solvant CCl₄



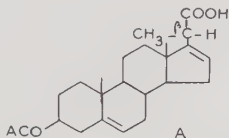
Singulet du méthyle 18	9,10 τ
Triplet du méthyle A	8,59 8,71 8,83 τ
Méthylène C	large pic à 7,44 τ
Quadruplet du méthylène B	5,70 5,82 5,94 5,06 τ
Singulet du méthyle D	6,23 τ

B - METHOXY-3 OESTRONE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE.

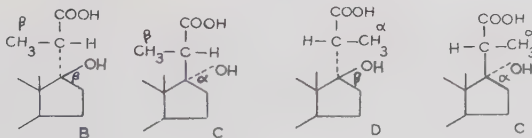
Avant d'exposer nos propres résultats un rappel des données de la littérature concernant l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur la fonction cétone en C₁₇ est nécessaire.

LARDON et REICHTEIN (48) obtiennent au cours de la condensation entre l' α bromopropionate d'éthyle et le déshydroépiandrostérone acétate, deux esters β hydroxylés à côté d'un troisième produit insaturé fondant à 124°-126°.

HEY, HONEYMANN et PEARL (49) en opérant dans le dioxanne, suivant la méthode, de GREENHALGH (50) n'en isolent que deux dont le produit F = 124°-126°, isolé par LARDON, contre quatre lorsqu'ils remplacent le dioxanne par le benzène. Pour ces auteurs le produit insaturé 124°-126°, est l'ester éthy-
lénique de l'acide 3 β acétoxy 20 α pregnadienne 5(6);16(17);20 oïque (A).



Quant aux quatre esters (ou acides) restants, ils répondent d'après les auteurs aux formules suivantes :



B = l'acide 3 β acétoxy 17 β hydroxy 20 β pregn- 5 ène oïque

C = l'acide 3 β acétoxy 17 α hydroxy 20 β pregn- 5 ène oïque

D = l'acide 3 β acétoxy 17 β hydroxy 20 α pregn- 5 ène oïque

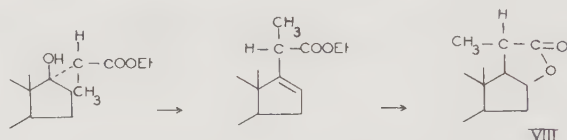
E = l'acide 3 β acétoxy 17 α hydroxy 20 α pregn- 5 ène oïque

Résultats personnels.

Le benzène n'étant pas un solvant suffisamment polaire pour amorcer la réaction, nous avons utilisé le mélange benzène éther 75/25. La réaction est beaucoup plus lente que dans le cas du bromoacétate d'éthyle, il est nécessaire de maintenir le mélange réactionnel au reflux durant plusieurs heures, après avoir ajouté la totalité de l'ester α halogéné, avant d'observer la disparation totale du zinc. Une chromatographie sur couche mince révèle quatre produits, trois provenant de la réaction de Réformatsky, le quatrième étant la méthoxy-3 oestrone n'ayant pas réagi. (50 % environ).

ETUDE DES TROIS PRODUITS PROVENANT DE LA REACTION DE REFORMATSKY.

Deux d'entre eux constituent les deux esters β hydroxylés, diastéréoisomères attendus, le troisième étant la γ lactone VIII provenant de la lactonisation d'une fraction d'ester deshydraté.



I. R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1770 cm^{-1} . Rf (SiO_2 0,2 mm méthyl éthyl cétone, heptane 20/80) Rf = 0,25.

Par chromatographie sur alumine neutre, activité 2, nous avons isolé les deux esters β hydroxylés diastéréoisomères.

Caractéristiques des deux esters β hydroxylés de la réaction de Réformatsky.

Isomère le moins polaire- IX

Rf (SiO_2 , 0,2 mm éluant méthyléthylcétone, heptane 80/20) = 0,43 ; 0,46.

C'est un solide blanc. Fusion $85^\circ\text{--}87^\circ$.

Spectre I. R. Caractéristique d'un ester β hydroxylé tertiaire.

Bande $\nu(\text{OH})$ libre, très faible à 3610 cm^{-1} ; bande $\nu(\text{OH})$ intra à 3520 cm^{-1} très intense, symétrique, fine, doublée d'une bande $\nu(\text{OH})$ à 3580 cm^{-1} , très faible, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester 1710 cm^{-1} , $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1175 cm^{-1} .

Spectre R. M. N. (CCl_4) Singulet du méthyle 18

9,24 τ

Triplet du méthyle A centré à

8,73

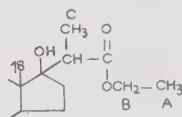
Doublet du méthyle C centré à

8,79

Quadruplet du méthylène B centré à

5,90

Quadruplet du proton E mal défini centré à 7,27



Isomère le plus polaire - X. Rf (SiO_2 , 0,2 mm ; éluant méthyl, éthyl-cétone, heptane 20/80) = 0,3 ; 0,33.

C'est un solide blanc ; point de fusion $98^\circ\text{--}100^\circ$.

Spectre I. R. Bande $\nu(\text{OH})$ libre, très faible, située à 3610 cm^{-1} , bande $\nu(\text{OH})$ intra symétrique, fine, intense, située à 3530 cm^{-1} , la bande $\nu(\text{OH})$ 3580 cm^{-1} est toujours présente, son intensité est toutefois très faible, pour les autres bandes caractéristiques on ne note pas de différences, $\nu(\text{C}=\text{O})$ ester à 1710 cm^{-1} ; $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ à 1175 cm^{-1} .

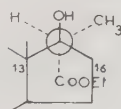
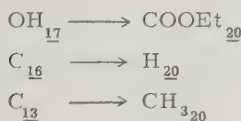
Spectre R. M. N. solvant CCl_4

Singulet du méthyle 18	9,09
Triplet du méthyle A centré à	8,68
Doublet du méthyle C centré à	8,75
Quadruplet du méthylène B centré à	5,88

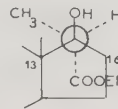
Tentative d'attribution des configurations thréo et érythro aux deux diastéréoisomères.

$$F = 85^\circ\text{--}87^\circ (\text{IX}) \text{ et } F = 98^\circ\text{--}100^\circ (\text{X})$$

Pour définir les configurations thréo et érythro, conformément à la convention adoptée, nous avons associé les substitutions portées par les deux carbones 17 et 20 comme suit :

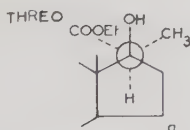


érythro

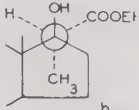


thréo

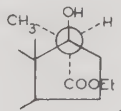
Considérons les six conformations limites de ces deux isomères.



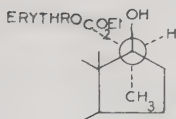
a



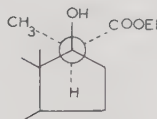
b



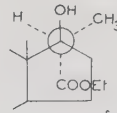
c



d



e



f

Nous avons vu que ces deux diastéréoisomères existent essentiellement sous des formes chélatées (absence de bande $\nu(\text{OH})$ libre en I. R.), par suite les configurations limites c et f qui présentent les groupements OH et COOEt en trans, empêchant ainsi toute chélation, doivent être éliminées. Restent les conformations a et b pour le thréo, d et e pour l'érythro.

Un conformère étant d'autant plus stable que les contraintes stériques y sont minimum, le choix entre ces quatre conformations est relativement facile. En effet, si l'on envisage le cas du diastéréoisomère thréo, l'interaction entre le méthyle porté par le carbone 20 et le squelette stéroïdique est nettement plus faible pour la conformation a que pour la conformation b. Nous l'adopterons donc comme conformation privilégiée pour l'isomère thréo.

Isomère érythro : L'examen des modèles montre que des deux conformations limites d et e, c'est e qui présente les contraintes stériques minimum.

Conséquences spectrales - L'examen des modèles représentant les conformations a et e montre que le méthyle C₁₈ dans a se trouve soumis à un phénomène de blindage du à sa position vis à vis du groupement carbonyle de la fonction ester, alors qu'il n'est soumis à aucune influence de la part de ce groupement, dans la conformation favorisée e de l'érythro. Par suite, l'on doit observer pour l'isomère thréo une valeur pour le méthyle C₁₈ nettement plus élevée que celle correspondante à l'érythro, ce qui nous amène à conclure que l'isomère F = 85°-87° pour lequel le signal du méthyle 18 est à 9,24 τ est le diastéréoisomère thréo, l'isomère F = 98°-100° méthyle 18 à 9,09 τ étant le diastéréoisomère érythro.

Reprenons les conformations a et e respectivement choisies pour les isomères thréo et érythro. De ces deux conformations, celle qui présente un encombrement stérique minimum lors de la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydroxyle et le groupement ester, est la conformation a. Par suite, cette liaison sera plus forte dans cette conformation que dans la conformation e ; on doit donc observer un $\Delta\nu$ entre la $\nu(\text{OH})$ libre et $\nu(\text{OH})$ intra, plus grand dans le cas de l'isomère thréo. Les données R.M.N. nous ayant conduit à choisir l'isomère F = 85°-87° comme isomère thréo ce dernier doit présenter le plus grand $\Delta\nu$.

Résultats expérimentaux

$$F = 85^\circ\text{-}87^\circ \quad \Delta\nu = 3\,610\text{-}3\,520 = 90 \text{ cm}^{-1}$$

$$F = 98^\circ\text{-}100^\circ \quad \Delta\nu = 3\,610\text{-}3\,530 = 80 \text{ cm}^{-1}$$

Ce résultat confirme notre choix.

En conclusion, dans le cas de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur le méthoxy-3 oestrone seule la face α est attaquée par le réactif de Reformatsky. Les deux diastéréoisomères théoriquement possibles sont obtenus en des proportions difficiles à chiffrer. Il est cependant logique de penser que l'isomère privilégié est celui qui doit provenir de l'état de transition présentant le minimum de compression stérique, c'est-à-dire le thréo.

CHAPITRE II

PROGESTERONE CÉTALYSÉE EN 3

Nous n'avons pas noté, dans le cas de la méthoxy-3 oestrone, de sélectivité notable, lors de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle. Envisageons, maintenant, l'action de ce même ester sur la progestérone cétalysée en 3 : nous retrouvons le cas classique déjà étudié, d'une cétone asymétrique présentant un groupement très volumineux, ici, le noyau cyclopentane phénantrénique et un groupement relativement petit, le groupement méthyle. Dès lors, une nette sélectivité dans la réaction peut être attendue.

BLOCAGE DE LA FONCTION CETONE EN 3 DE LA PROGESTERONE.

Les cétales cycliques étant particulièrement stables, vis-à-vis, de la réaction de Réformatsky (51), nous avons adopté cette méthode de blocage.

Préparation du dicétal de la progestérone.

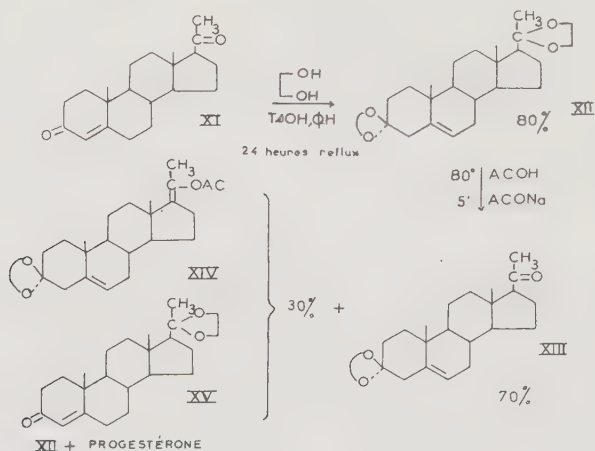
Nous avons choisi comme agent de cétalisation l'éthylène glycol, le solvant étant le benzène, le catalyseur : l'acide paratoluène sulfonique, la réaction est suivie en I.R., le mélange réactionnel n'évolue plus au bout de 24 heures. Le rendement en dicétal est de l'ordre de 85 %. La séparation dicétal progestérone est effectuée sans difficulté par chromatographie.

C'est un solide blanc, fusion 180° - 182° , il présente en I.R. deux bandes éther respectivement situées à 1055 cm^{-1} (cétal en 20) en 1098 cm^{-1} (cétal en 3), en R.M.N. les méthyles 18, 19, 21 sont situés respectivement à $9,28\tau$, 9τ et $8,80\tau$; notons le glissement chimique vers les champs faibles de $0,12\tau$ du méthyle 18 par rapport à sa position dans la progestérone ($9,40\tau$), le blocage de la fonction cétone en 20 ayant éliminé l'effet de blindage du au groupement carbonyle, les huit protons des deux fonctions cétales apparaissent à $6,18\tau$, le proton oléfinique 6 couplé avec le méthylène 7 et le méthylène 4 à travers la double liaison 5, 6 se manifeste sous la forme d'un massif large (20 cps) centré à $4,81\tau$.

Déblocage de la fonction cétone en 20.

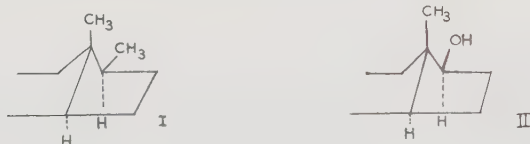
Comme première méthode de déblocage sélectif de la fonction cétone en 20 nous avons essayé l'action du trifluorure de bore selon la technique de Bowers (52), jamais nous n'avons obtenu le rendement de 80 % mentionné par les auteurs. Le temps de contact, la concentration en BF_3 , la température furent respectivement modifiés sans améliorer pour autant la formation du produit désiré.

Devant ce résultat, nous avons abandonné cette méthode pour opérer suivant le procédé de JEGER (53) cinq produits sont obtenus, (voir tableau), leur séparation est effectuée par chromatographie.

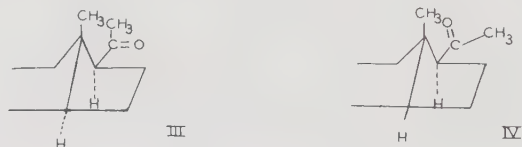


STRUCTURE DE LA PROGESTERONE.

BRUTCHER et BAUER (54) proposent comme formes pour les 17β hydroxy et les 17β méthyle stéroïdes ne comportant pas d'autres substitutions sur le cycle D, les conformations I et II.



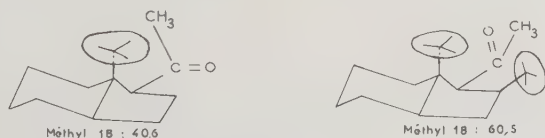
CROSS et BEARL (55) pensent que le remplacement du méthyl 17 par le groupement acétyle ne se traduit pas par une modification de la forme du noyau D, dès lors, deux conformations peuvent être écrites pour la progesterone concernant le groupement acétyle.



Pour les stéroïdes non substitués en 16, des essais d'hydrogénation (55), l'étude des moments dipolaires (57), la dispersion rotatoire (58), l'analyse conformationnelle (59) permettent de conclure que la conformation favorisée pour la chaîne 20 céto est la conformation III.

La conformation IV se manifeste, surtout, dans le cas des stéroïdes substitués en 16, par un groupement méthyle, car à la forte interaction développée sur la face β , entre les méthyles 18 et 16 s'ajoute une deuxième interaction très importante due au groupement acétyle de telle sorte qu'il

s'oriente de façon à la rendre la plus faible possible. L'examen des modèles, Dreiding, montre que cette deuxième interaction est considérablement diminuée si le groupement carbonyle se trouve situé rigoureusement à égale distance des deux méthyles 18 et 16. Dans ce déplacement le méthyle 18 voit sa position, vis-à-vis du cône de blindage du groupement carbonyle, se déplacer d'une position relativement blindée vers une position moins blindée, ainsi s'explique l'important déplacement chimique vers les champs faibles du méthyle 18 observé pour les 16 β méthyl 20 céto stéroïdes.

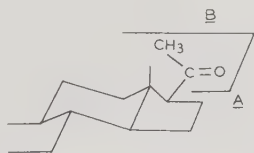


Nous adopterons donc la conformation III pour la progestérone.

ACTION DU BROMOACETATE D'ETHYLE ET DE L' α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE SUR LA PROGESTERONE CETALISÉE EN 3.

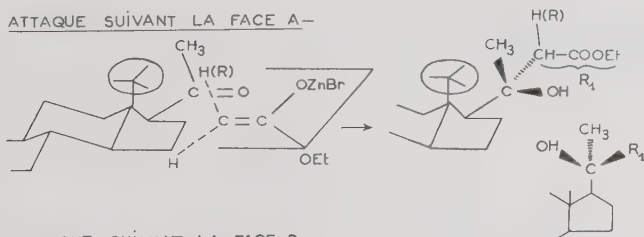
Nature du carbone C_{20} des esters β hydroxylés de Réformatsky.

Considérons le plan formé par les carbones C_{20} , C_{21} et l'oxygène de la fonction cétone, il définit deux régions A et B.

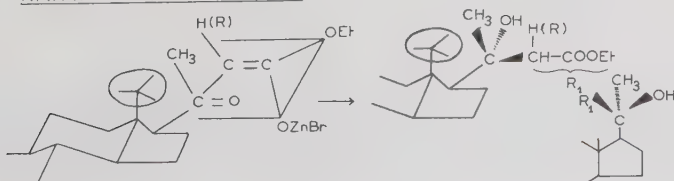


théoriquement l'attaque peut avoir lieu des deux côtés de ce plan. Envisageons les deux schémas ci-dessous :

ATTAQUE SUIVANT LA FACE A-

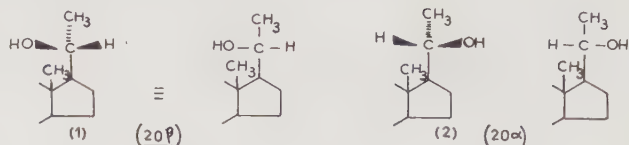


ATTAQUE SUIVANT LA FACE B-



Stéréochimie du carbone C₂₀

Pour définir la nature du carbone C₂₀, nous avons adopté la convention utilisée par FIESER (60).



le carbone C₂₀ est dit β lorsque le modèle orienté suivant ① c'est-à-dire le groupement méthyle en arrière du prolongement des carbones 17 et 20, présente le groupement hydroxyle à gauche, inversement il est appelé α si l'hydroxyle est situé à droite ② il en résulte que l'attaque suivant la face A conduit à un carbone C₂₀ β, tandis que l'attaque suivant la face B fournit un carbone C₂₀ α (le groupement CHRCOOEt remplaçant l'hydrogène des schémas ① et ②).

En fait des deux faces A et B, par suite de l'orientation prise par le groupement acétyl dans la progestérone, l'une est très favorisée, c'est la face A. En effet sur la face B, l'approche de l'énol bromozincique est très empêchée par la présence du méthyle 18, de telle sorte que l'attaque du réactif de Réformatsky se faisant exclusivement suivant la face A, la nature du carbone C₂₀ des β hydroxyesters obtenus est d'une façon générale β.

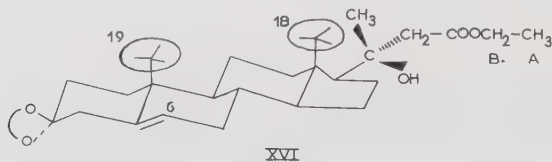
Progestérone cétalysée en 3 + α Bromoacétate d'éthyle : (XVI)

Nous avons dans une première réaction utilisé le benzène comme solvant, la polarité du milieu s'est avérée insuffisante pour que la réaction puisse se produire. En effet, après plusieurs heures de reflux la cétone de départ est récupérée intacte. Cet essai a permis, toutefois, de vérifier que dans les conditions de la réaction de Réformatsky la fonction cétal en 3 était parfaitement stable.

Un mélange plus polaire, benzène éther 50/50 fut donc choisi, la réaction devient violente, au bout de trois heures de reflux, le zinc disparaît totalement.

Une chromatographie sur couche mince met en évidence deux produits en proportions très différentes dont le moins abondant s'identifie par ses données spectrales à la cétone de départ.

Le plus abondant correspond à l'ester β hydroxylé de Réformatsky.



Son spectre I.R. est tout à fait caractéristique d'un ester β hydroxylé tertiaire ; bande ν(OH) libre très faible à 3610 cm⁻¹, ν(OH) intra très intense à 3515 cm⁻¹ et à 3580 cm⁻¹, l'intensité de cette dernière bande étant très faible. L'absence de bande ν(C=O) à 1674 cm⁻¹ ainsi que la présence de la

bande $\nu(\text{C-O-C})$ éther à 1098 cm^{-1} caractéristique de la fonction cétal en 3, mettent en évidence l'absence d'ester β hydroxylé de Réformatsky débloquent en 3 ; le rendement de la réaction est de l'ordre de 65 %.

Spectre R. M. N.

Singulet du méthyle 18	9,15 τ			
Singulet du méthyle 19	8,99			
Singulet du méthyle 21	8,72			
Triplet du méthyle A	8,60	8,72	8,84	
Quadruplet du méthylène B	5,67	5,79	5,91	6,03
Proton en 6, large pic centré à	4,81			

Progestérone cétalisée en 3 + α Bromopropionate d'éthyle : (XVII)

Nous avons utilisé, exactement, le même mode opératoire que pour le bromoacétate d'éthyle.

Une chromatographie sur couche mince permet de mettre en évidence deux produits :

- le moins polaire, R_f (SiO_2 , méthyl éthyl cétone, heptane 20/80) = 0,42 correspond à la cétone n'ayant pas réagi, 50 % environ.

- le deuxième, le plus polaire, R_f (SiO_2 , méthyl éthyl cétone, heptane 20/80) = 0,33, correspond à un ester β hydroxylé. Par chromatographie sur colonne d'alumine neutre, activité 2, on sépare avec beaucoup de difficultés l'ester de la cétone.

C'est un solide, point de fusion $165^\circ\text{--}166^\circ$, son spectre I.R. révèle la présence d'une bande $\nu(\text{OH})$ intra située à 3510 cm^{-1} doublée d'une deuxième bande intra à 3580 cm^{-1} , la bande $\nu(\text{OH})$ libre étant située à 3610 cm^{-1} .

Spectre R. M. N. Dans la région correspondant aux méthyles 18, 19, 21, A et B, c'est-à-dire entre 8 τ et 10 τ , théoriquement nous devons observer pour un seul isomère 8 pics : trois singulets correspondants aux méthyles 18, 19, 21 ; un doublet pour le méthyle B ; un triplet pour le méthyle A.

Nous avons pris le spectre après avoir réunis toutes les fractions pures en hydroxy-ester résultant de la chromatographie, c'est le spectre d'un isomère pur. En effet, entre 8 et 10 τ , il présente 8 pics.

	Singulet du méthyle 18	9,25		
	Singulet du méthyle 19	9,02		
	Singulet du méthyle 21	8,73		
	Doublet du méthyle B	8,83	8,95	
	Triplet du méthyle A	8,63	8,75	8,87

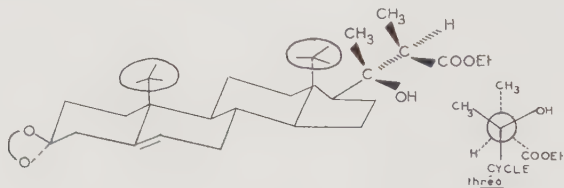
On observe de même un seul quadruplet concernant le méthyle du groupement éthyle de la fonction ester : 5,72 5,84 5,96 6,08 τ

CONCLUSION -

L'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur la progestérone cétaalisée en 3 est caractérisée par une haute sélectivité, puisqu'un seul ester β hydroxylé est isolé par chromatographie.

Il nous a été impossible de déterminer à partir des données R.M.N., la configuration de l'ester β hydroxylé obtenu.

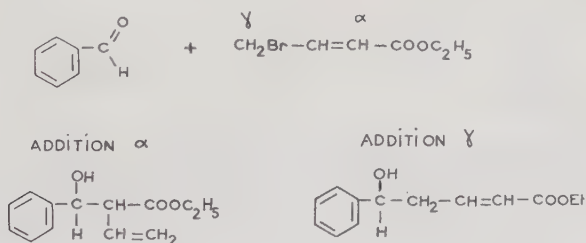
Toutefois la valeur de 100 cm^{-1} du $\Delta\nu$ observé entre la bande $\nu(\text{OH})$ libre et $\nu(\text{OH})$ intra permet, par analogie avec toutes les cétones méthylées étudiées aux chapitres précédents, d'attribuer à ce diastéréoisomère la configuration thréo.



CINQUIÈME PARTIE

LE γ BROMOCROTONATE D'ÉTHYLE, DANS LA RÉACTION DE REFORMATSKY

En 1938, FUSON (61) montrait que le γ bromocrotonate d'éthyle et le γ iodocrotonate d'éthyle réagissaient, en présence de zinc, sur les composés carbonylés, tout comme les esters d'acides α bromés ; cet auteur décrivait, par exemple, les réactions avec le benzaldéhyde qui fournissait l'ester de l'acide δ alcool α éthylénique avec un rendement de 6 %, et, avec la cyclohexanone qui donnait l'ester de l'acide α, γ diéthylénique avec un rendement de 51 %, l'ester de l'acide δ alcool se déshydratant. Vers 1949, divers chercheurs, (62) signalent que lors de l'action du γ bromocrotonate d'éthyle sur le benzaldéhyde il peut y avoir transposition et formation d'un ester d'acide alcool anormal résultant de l'addition en α de la fonction ester du composé carbonylé.



De même, l'heptanal conduit simultanément aux deux esters (63). En 1953, DREIDING (64) étudie cette réaction successivement dans l'éther pur (ébullition 35°) le benzène pur (79°) ; le mélange ϕH /éther 1/1, et enfin, le diméthoxy-1-2 éthane (83°). Le tableau suivant résume les résultats obtenus par cet auteur.

solvants	cts diélectriques	ester normal	ester anormal
éther éthylique	4,5	0 %	100 %
ϕH /éther		50 %	50 %
$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \qquad \\ \text{OCH}_3 \text{ OCH}_3 \end{array}$	6,5	100 %	0 %
benzène	2,28	100 %	0 %

Ayant enregistré les mêmes résultats dans le benzène et dans le diméthoxy 1,2 éthane, l'auteur pense que le site d'addition ne dépend que de la température d'ébullition du solvant, puisque le benzène et le diméthoxy 1 - 2 éthane ont des points d'ébullition tout à fait comparables.

Plus récemment, COLONGES (65) afin d'étudier l'influence de la structure de la cétone utilisée, a réalisé une étude systématique portant sur des méthyl-cétones. Il constate que les pourcentages en ester normaux et anormaux, varient en fonction de la nature du deuxième groupement alcoyle des cétones méthylées étudiées ; c'est ainsi qu'il obtient les résultats suivants.

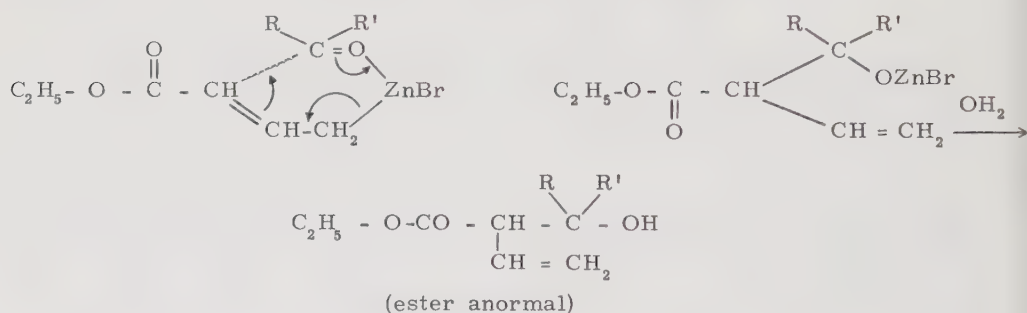
Méthyl- cétones	Rendement % global	I % ester normal	II % ester anormal
$\text{CH}_3 - \text{CO} - \text{CH}_3$	54	0	100
$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$	64	0	100
$n \text{ C}_4\text{H}_9 - \text{CO} - \text{CH}_3$	45	0	100
$(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CO} - \text{CH}_3$	52	29	71
$(\text{CH}_3)_2 - \text{CH} - \text{CO} - \text{CH}_3$	38	50	50
$(\text{CH}_3)_3\text{C} - \text{CO} - \text{CH}_3$	35	100	0

Plus récemment encore, le même auteur (66) a étudié le cas des aldéhydes aliphatiques. Il constate que les proportions d'esters 1 et 2 varient suivant la nature du carbone en α du groupement aldéhydique ; la proportion d'ester 1 est plus élevée si ce carbone est tertiaire, toutefois le rendement global en esters diminue lorsque le pourcentage d'ester 1 augmente, il faut noter que l'auteur observe le même phénomène dans le cas des cétones méthylées citées ci-dessus.

Remarque : Dans tous les cas le solvant utilisé est l'éther.

Pour l'auteur, deux mécanismes sont susceptibles d'expliquer la formation de l'ester anormal :

1/ - Par transfert circulaire d'électrons : Le zinc présentant une plus grande affinité pour l'oxygène du carbonyle que pour le carbone auquel il est initialement fixé, un transfert circulaire d'électrons peut conduire à un alcoolate zincique qui par hydrolyse donne l'ester "anormal".



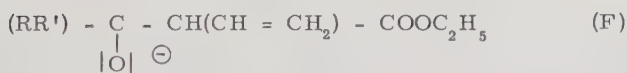
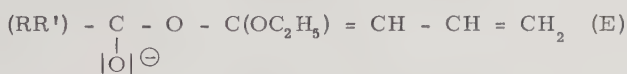
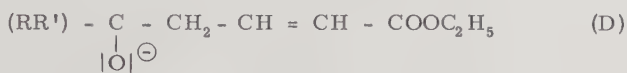
2/ - Par ionisation de la liaison carbone-métal : L'auteur pense qu'une ionisation de la liaison carbone métal peut se produire engendrant ainsi un carbanion (A) qui grâce à la double liaison 2, 3 peut évoluer jusqu'à un état limite (B).

Le doublet supplémentaire, porté par l'oxygène dans B, confère, à cet ion, des effets électromère et inducteur fortement positifs, accentués par le groupe vinyle, qui se traduisent par un déplacement électronique qui peut généralement donner l'ion (C).



Pour l'auteur, l'ion (C) à une structure identique à celle du carbanion formé par l'action du zinc sur un ester d'acide α bromé, et, de plus, il est stabilisé par ces effets, électromère et inducteur, négatifs, opposés au groupe vinyle et au groupe carbétoxy.

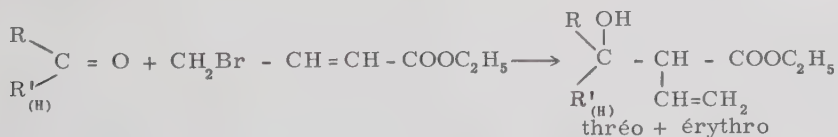
Enfin, il est correct de supposer, dit-il, que les carbanions A et B sont aussi présents dans le milieu réactionnel. Par suite, par action sur une cétone, trois anions (D, E, F) peuvent se former,



qui, par hydrolyse, conduisent respectivement à l'ester normal, au crotonate d'éthyle et à la cétone de départ, enfin, à l'ester anormal.

Nous avons repris l'étude de la réaction de Réformatsky avec le γ bromocrotonate d'éthyle, comme ester halogéné, afin de vérifier, si, le fait de modifier de 45° la température du milieu réactionnel, pouvait effectivement inverser les résultats obtenus. En effet, il semble que ce point de vue soit un peu simpliste et qu'il faille attribuer cette variation du résultat de la réaction surtout aux propriétés du solvant utilisé. Un deuxième point a retenu notre attention, l'étude de la stéréochimie de la réaction dans le cas de l'addition en α .

En effet, au cours de l'addition en α , lorsque le dérivé carbonyle est une cétone asymétrique, ou un aldéhyde, deux diastéréoisomères peuvent prendre naissance.



Il était intéressant de vérifier, si la stéréochimie, observée pour les cétones méthylées et pour le benzaldéhyde se retrouvait pour le γ bromocrotonate d'éthyle. Comme dérivés carbonyles, nous avons pour réaliser ce travail choisi l'acétophénone et le benzaldéhyde afin de pouvoir utiliser toutes les possibilités de la R, M, N.

CHAPITRE I

ROLE DU SOLVANT DANS LA RÉACTION DE REFORMATSKY ENTRE LA CYCLOHEXANONE ET LE γ BROMOCROTONATE D'ÉTHYLE

Pour étudier le rôle du solvant dans la réaction de Reformatsky, entre la cyclohexanone et le γ bromocrotonate d'éthyle, six solvants, ou mélanges solvants, aux températures d'ébullition, et constantes diélectriques différentes, ont été utilisés. (voir tableau)

Tableau des solvants utilisés dans la réaction de Réformatsky entre la cyclohexanone et le γ bromocrotonate d'éthyle

	température d'ébullition	constante diélectrique
1 - Ether pur	35°	4,5
2 - T H F	69°	7 - 7,5
3 - D M S O	(température choisie 65°)	45 - 49
4 - ϕ H/éther	25 % d'éther	
5 - ϕ H/éther	40 % d'éther	
6 - ϕ H pur	80°	2,2

La température ne fut véritablement contrôlée que dans le cas du D.M.S.O., car la réaction est très violente. En quelques secondes elle atteint 100°, température à laquelle le solvant se décompose, pouvant ainsi engendrer toutes sortes de réactions secondaires rendant l'étude de la réaction de Réformatsky impossible.

Il est important de noter, que, seul le benzène pur nous a conduit uniquement à l'ester normal, par contre, le tétrahydrofurane, malgré son point d'ébullition très proche de celui du benzène (15° de différence), fournit 80 % d'isomère α contre 20 % d'isomère γ , de même, le diméthyl sufoxyde conduit presque exclusivement à l'isomère α . Les différences observées entre les résultats obtenus dans le cas du benzène pur (solvant à constante diélectrique faible) et le D.M.S.O. (solvant à constante diélectrique élevée) s'expliquent donc par les différences de polarité de ces solvants, et, non pas, comme le pensait DREIDING (65) par le facteur température.

Afin de mettre en évidence l'influence de la polarité du solvant nous avons essayé de réaliser la réaction de Réformatsky entre la cyclohexanone et le γ bromocrotonate d'éthyle dans le benzène, en maintenant la température à 65°, la réaction ne s'amorce pas, même après plusieurs heures ; nous avons alors ajouter 40 % d'éther anhydre, la réaction est instantanée, au bout d'une heure le zinc a totalement disparu, seul l'ester anormal se forme.

De même, nous avons noté que les réactions de Réformatsky réalisées dans le benzène, d'une part, et, dans un solvant polaire, d'autre part, revêtent des aspects très différents.

Lorsque le solvant est le T.H.F., la réaction évolue normalement, la solution reste limpide, en aucun moment le milieu réactionnel ne donne naissance à un précipité, ou ne devient visqueux ; par contre, avec le benzène comme solvant, le milieu réactionnel s'épaissit rapidement. Il est nécessaire, pour faciliter la réaction, le zinc s'enrobant d'un précipité jaunâtre, de diluer et de chauffer durant plusieurs heures.

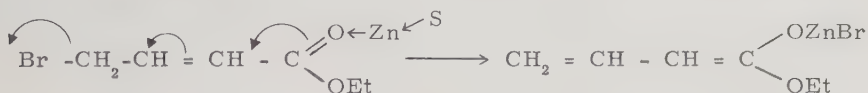
En conclusion, il semble que nous n'assistions pas à la même réaction lorsqu'on opère dans le benzène ou dans un solvant polaire.

INTERPRETATION DES RESULTATS-

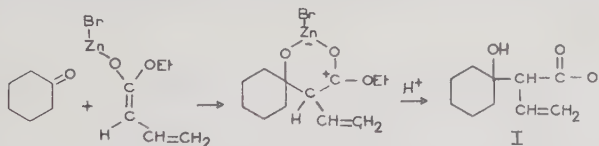
Deux mécanismes peuvent être envisagés.

1/ Mécanisme : solvant polaire.

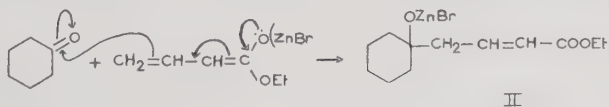
Lorsque le solvant présente une polarité assez importante, comme c'est le cas pour l'éther, le T.H.F. ou le D.M.S.O., celle-ci peut produire l'énolisation du γ bromocrotonate d'éthyle.



Dès lors, un état de transition cyclique, à six centres, comparable à celui qui se forme dans le cas de l' α bromopropionate d'éthyle, prend naissance, et, par hydrolyse, conduit à l'ester β hydroxylé classique, dit anormal ;



la formation d'une quantité relativement faible d'ester δ hydroxylé résulte de l'attaque de la cétone en position β de l'énol.



Ce dernier mécanisme pouvant l'emporter sur le premier dans le cas d'une cétone fortement encombrée.

Le passage par un état cyclique à six centres sera justifié par l'étude de la stéréochimie de la réaction.

2/ Mécanisme : solvant, peu polaire (benzène).

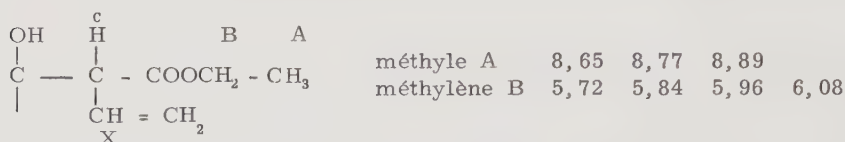
Ici, la polarité du solvant est insuffisante pour engendrer l'énolisation de l'énol, la réaction procède alors à travers un organozincique du type Grignard



Ce dernier point de vue expliquerait les rendements faibles obtenus dans ce cas étant donné, le peu de réactivité que manifestent les organozinciques vis-à-vis des cétones ou aldéhydes.

ETUDE DE L'ESTER I

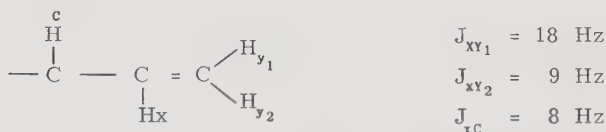
La cétone étant symétrique, un seul ester de Réformatsky prend naissance, comme le met en évidence le spectre R.M.N. qui présente un seul système $A_3 x_2$ correspondant au groupement éthyle de la fonction ester :



Le proton C couplé avec le proton X conduit à un doublet 7,02 7,17 τ (constante de couplage apparente: 9 Hz).

ETUDE DU GROUPEMENT VINYLE.

Le proton X apparait sous la forme d'un multiplet centré à 4,04 τ qui se compose de raies dont l'intensité va décroissante dans le sens des champs décroissants. On détermine pour les constantes de couplage les valeurs apparentes suivantes :

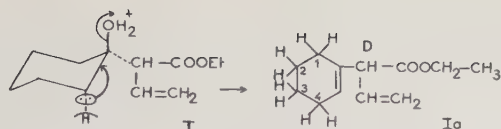


Le groupement méthylène terminal H_{y1} , H_{y2} , formant la partie AB du système ABX du vinyle, doit conduire à deux doublets pour chaque proton, c'est effectivement ce que nous fournit le spectre.

Constantes de couplage apparentes :

	$J_{\text{gem}} = 2 \text{ Hz} ;$	$J_{\text{trans}} = 18 \text{ Hz} ;$	$J_{\text{cis}} = 10 \text{ Hz}$	
Doublets du Proton Y_2	4,73	4,90	} $J = 10 \text{ Hz}$	
	4,77	4,94		
Doublets du Proton Y_1	4,73	5,03	} $J = 18 \text{ Hz}$	
	4,77	5,07		

L'alcool ester I par déshydratation conduit uniquement à l'ester saturé.

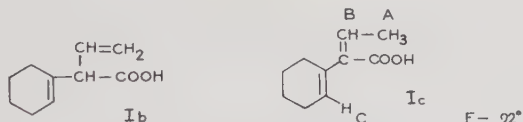


Pour réaliser cette déshydratation nous avons utilisé l'acide formique, la structure de l'ester éthylénique obtenu est pleinement confirmée par le spectre R.M.N. Le système A_4B_4 , formé par les huit protons du cycle cyclohexénique, se manifeste sous la forme de deux massifs centrés à 8,39 τ (méthylènes 2 et 3) et 8,04 τ (méthylènes 1 et 4). Le doublet du proton D par suite du couplage allylique avec le proton H_E présente des pics larges, il est centré à 6,53 τ constante de couplage apparente 8 Hz. Le proton E conduit à un multiplet mal défini centré à 4,46 τ largeur à mi-hauteur 7 Hz.

Le groupement vinyloxy se présente qualitativement comme dans l'ester hydroxylé, le proton H apparaissant sous la forme d'un multiplet centré à 4,05 τ (constante de couplage apparente $J_{HY_1} = 18$ Hz $J_{HY_2} = 9$ Hz ; $J_{XD} = 8$ Hz) les quatre doublets correspondants au système terminal étant relevés respectivement à

D	4,83	5,02	}	pour Y_2	$J = 10 \text{ Hz}$		
H							
C — C = C	4,79	4,98	}	pour Y_1	$J = 16,5 \text{ Hz}$		
H _x	4,83	5,12	}				
	4,79	5,08					

L'éther éthylénique saturé précédent a été saponifié par la potasse alcoolique contrairement au résultat de DREIDING et PRATT (65) nous n'avons pas obtenu l'acide (cyclohexenyl-1)-2 vinyl-2 acétique (1b) mais son isomère, l'acide (cyclohexenyl-1)-2 butène-2 oïque (Ic).



comme le prouve l'absence en I.R. des bandes 980 cm^{-1} et 910 cm^{-1} , caractéristiques du groupement vinyloxy.

Spectre R.M.N. de Ic.

Doublet du méthyle A	8,14	8,26
Quadruplet du proton B	2,89	3,01 3,13 3,25
Proton C, multiplet mal défini centré à	4,58 τ	
Largeur à mi-hauteur	7 Hz	

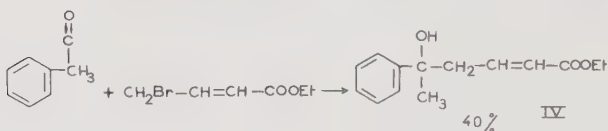
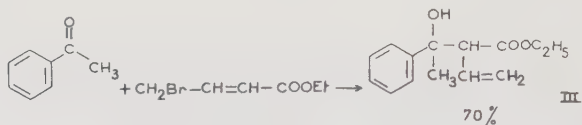
Le spectre R.M.N. correspondant à un produit pur (un seul système A_3X , correspondant au méthyle A et au proton B, se manifestant) nous permet de conclure à la formation d'un seul isomère géométrique au cours de la saponification de Ia.

CHAPITRE II

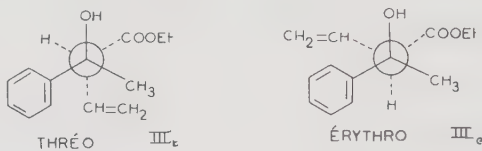
ÉTUDE DE LA STÉRÉOCHIMIE

I - ACETOPHENONE-

L'acétophénone réagit avec le γ bromocrotonate d'éthyle en conduisant presque exclusivement à l'ester β hydroxylé (III) lorsque le solvant utilisé est l'éther ou le tétrahydrofurane, le rendement de la réaction est de 70 à 75 %. (Rappelons que le benzène conduit par contre à l'ester δ hydroxylé (IV)).

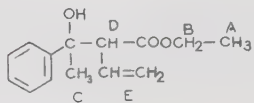


Deux diastéréoisomères (III_t) et (III_e) sont obtenus au cours de la réaction s'accompagnant de l'addition en α .



La convention adoptée pour définir les isomères thréo et érythro est la même que celle utilisée pour l' α bromopropionate d'éthyle.

Analyse du spectre R.M.N.



Dans la région des méthyles A et C, pour deux isomères, théoriquement nous devons avoir 8 pics

Nous observons la présence de 7 pics :

9,26 9,14 9,02 8,92 8,8 8,67 8,47

répartis comme suit :

Isomère favorisé Triplet du méthyle A 9,02 9,14 9,26

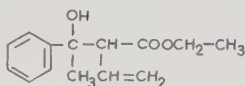
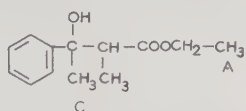
Singulet du méthyle B 8,67

Isomère défavorisé Triplet du méthyle A 8,67 8,8 8,92

Singulet du méthyle C 8,47

La différence de 0,2 τ entre les signaux correspondants au méthyle C, nous a permis, grâce à la courbe d'intégration, de déterminer le taux de stéréosélectivité dans la réaction avec une précision de l'ordre de 5 %, soit 80 %.

En ce qui concerne les signaux correspondants aux méthyles A et C, nous retrouvons pour l'isomère favorisé comme pour l'isomère défavorisé les mêmes valeurs observées pour les diastéréoisomères résultants de l'ac-tion de l' α bromopropionate sur l'acétophénone.



Favorisé : Méthyle A 8,98 9,1 9,22 Méthyle A 9,02 9,14 9,26

Méthyle C 8,66 Méthyle C 8,67

Défavorisé : Méthyle A 8,60 8,72 8,84 Méthyle A 8,67 8,80 8,92

Méthyle C 8,53 Méthyle C 8,47

Si, à ces analogies on ajoute les données I.R., à savoir :

Favorisé $\nu(\text{OH})$ 3510 cm^{-1}

Favorisé 3512 cm^{-1}

Défavorisé $\nu(\text{OH})$ 3520 cm^{-1}

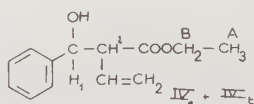
Défavorisé 3522 cm^{-1}

on en conclue que la stéréochimie de la réaction de Réformatsky dans le cas du γ bromocrotonate, lors de l'addition en α , est la même que pour un ester α halogéné, c'est-à-dire en faveur de l'isomère thréo.

2 - BENZALDEHYDE -

L'analyse du spectre R.M.N. du mélange des deux α hydroxyesters obtenus au cours de la réaction de Réformatsky entre le γ bromocrotonate d'éthyle et le benzaldéhyde (solvant éther) met en évidence une stéréosélectivité dans la réaction, tout à fait comparable à celle observée lorsque

l'ester est l' α bromopropionate d'éthyle. Il présente en effet deux systèmes A_3X_2 attribuables au groupement éthyle de la fonction ester d'intensités différentes.



Isomère favorisé

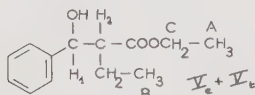
Triplet du méthyle A	8,88	9,00	9,12
Quadruplet du méthylène B	5,91	6,03	6,15 6,27

Isomère défavorisé

Triplet du méthyle A	8,71	8,83	8,95
Quadruplet du méthylène B	5,76	5,88	6,00 6,12

La présence du groupement vinyle ne permettant pas de mettre en évidence les constantes de couplage des deux protons vicinaux H_1 et H_2 , nous avons soumis le mélange des deux diastéréoisomères précédents à une hydrogénation sur palladium/charbon. Par une chromatographie sur colonne d'alumine neutre d'activité 2, les deux diastéréoisomères résultant de cette hydrogénation sont isolés.

Caractéristiques spectrales -



Isomère Favorisé.

Défavorisé.

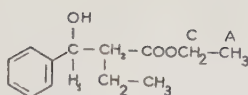
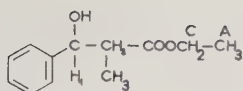
Spectre R. M. N. :

Triplet du méthyle A	8,88;	9,00;	9,12	8,71	8,83	8,95
Quadruplet du méthylène B	5,91	6,03	6,15 6,27	5,76	5,88	6,00 6,12
Doublet du proton H_1	5,22	5,34	(j = 6cps)	5,34	5,47	(j = 8, 5cps)

Spectre I. R. Concentration $2,5 \cdot 10^{-3}$, mole/litre.

$\nu(\text{OH})$ libre	3 625 cm^{-1}	3 625
$\nu(\text{OH})$ intra	3 535 cm^{-1} $\Delta\nu = 90 \text{ cm}^{-1}$	3 525 $\Delta\nu = 100 \text{ cm}^{-1}$
		3 580 (f)

Ces résultats sont tout à fait comparables à ceux obtenus lors de la réaction entre l' α bromopropionate d'éthyle et le benzaldéhyde comme le montre le tableau suivant :



Favorisé (thréo)

R. M. N. :

Triplet du méthyle A centré à 8,86 τ

Quadruplet du méthyle C centré à 5,98 τ

$$J_{H_1 H_2} = 4,7 \text{ cps}$$

I. R. : $\nu(\text{OH})$ libre ; 3 625 cm^{-1} } $\Delta \nu = 80$
 $\nu(\text{OH})$ intra ; 3 545 cm^{-1} }

Défavorisé (érythro)

Triplet du méthyle A centré à 8,81 τ

Quadruplet du méthylène C centré à 5,96 τ

$$J_{H_1 H_2} = 8,7 \text{ cps}$$

$\nu(\text{OH})$ libre ; 3 625 cm^{-1} } $\Delta \nu = 105$
 $\nu(\text{OH})$ intra ; 3 520 cm^{-1} }
 3 580 cm^{-1} (f)

Favorisé

9,00 τ

6,09 τ

$$J_{H_1 H_2} = 6 \text{ cps.}$$

3 625 cm^{-1} } $\Delta \nu = 90$
 3 535 cm^{-1} }

Défavorisé

8,83 τ

5,94 τ

$$J_{H_1 H_2} = 8,5 \text{ cps}$$

3 625 cm^{-1} } $\Delta \nu = 100$
 3 525 cm^{-1} }
 3 580 cm^{-1} (f)

La grande similitude rencontrée, en ce qui concerne les résultats spectraux relatifs aux isomères défavorisés, nous permet de conclure à la même stéréochimie dans les deux cas. En conclusion, que ce soit l'acétophène ou le benzaldéhyde, la γ bromocrotonate d'éthyle, lors de l'addition en α , conduit à la même stéréosélectivité dans la réaction, c'est-à-dire à un mélange des deux diastéréoisomères possibles où domine nettement l'isomère thréo.

Ces résultats confirment donc que l'addition en α s'effectue à travers le même état de transition cyclique que celui qui est à la base de la réaction de Réformatsky dans le cas où l'ester est un ester α halogéné du type α bromopropionate d'éthyle.

CONCLUSION

Notre travail a porté sur l'étude de la stéréochimie de la Réaction de Réformatsky. Nous avons déterminé la nature et les proportions des deux hydroxyesters diastéréoisomères obtenus dans le cas de cétones méthylées alcoylaromatiques (acéthophénone, acétylnaphtalène) par la R.M.N. ; dans le cas de cétones méthylées alicycliques par la R.M.N. (stéréosélectivité) et par la voie chimique (stéréochimie). Cette étude nous a permis de conclure à la prépondérance de l'isomère thréo.

L'étude de la stéréochimie de la Réaction de Réformatsky, en ce qui concerne l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sur le benzaldéhyde, s'est avérée très intéressante. Nous avons dû en effet, effectuer un traitement homogène des données I.R. et R.M.N. pour lever la contradiction qui existe entre les valeurs des $\Delta\nu$, ($\nu(\text{OH})_{\text{L}}$ - $\nu(\text{OH})_{\text{Ass}}$) observées pour chaque diastéréoisomères et les rapports des concentrations de leurs formes associées et libres $C_{\text{Ass}}/C_{\text{L}}$ déterminées à partir des intensités intégrées et de l'hypothèse $A_{\text{Ass}}/A_{\text{L}} = 1$. Cette étude nous a conduit au même résultat à savoir que la stéréochimie est encore en faveur de l'isomère thréo.

La haute sélectivité observée, en faveur de l'isomère thréo, nous a amené à penser que la réaction de Réformatsky procède à travers un complexe cyclique comparable à celui proposé par ZIMMERMANN, dans le cas de la réaction d'Ivanoff. Ce mécanisme est d'autant plus probable que la réaction de Réformatsky n'est pas thermodynamiquement contrôlée, des tests d'équilibration entre les deux diastéréoisomères ayant été tous négatifs.

La quatrième partie est consacrée à l'étude de deux cétones stéroïdiques, la méthoxy-3 oestrone et la progestérone. L'action du bromoacétate d'éthyle sur la méthoxy-3 oestrone conduit qu'à un seul ester β hydroxylé ce qui permet de conclure à une stéréospécificité de la réaction en faveur de la face α . Par suite, on peut affirmer que les deux β hydroxyesters obtenus lors de l'action de l' α bromopropionate d'éthyle sont bien les deux β hydroxyesters diastéréoisomères qui résultent d'une attaque sur la face α et non pas les hydroxyesters $\text{OH}(17)_{\alpha}$; $\text{OH}(17)_{\beta}$. La fonction cétone cyclopentanique rencontrée dans la méthoxy-3 oestrone, ne présentant pas sur la face α , de gêne stérique, doit orienter indifféremment la condensation de l' α bromopropionate d'éthyle, c'est ce que nous avons vérifié.

Dans le cas de la progestérone cétalisée en 3, nous retrouvons l'exemple d'une cétone méthylée. Dès lors, une haute stéréosélectivité doit se manifester. Ce résultat est confirmé. En effet, un seul ester β hydroxylé est isolé.

La dernière partie a été consacrée à l'étude du γ bromocrotonate d'éthyle dans la réaction de Réformatsky. Ce dernier conduit à une addition en γ (addition normale) lorsque le solvant est peu polaire (benzène) quel que soit le dérivé carbonylé choisi. On peut penser que le mécanisme de la réaction de

Réformatsky dans ce cas procède à travers un organozincique du type GRIGNARD. Lorsque le solvant est polaire (éther, THF, DMSO) l'ester β hydroxylé (anormal) résultant de l'addition en α domine très nettement. Nous avons observé d'autre part au cours de l'addition en α une stéréosélectivité dans la réaction comparable à celle observée pour l' α bromopropionate d'éthyle, prouvant ainsi que l'addition en α s'effectue à travers le mécanisme cyclique proposé pour la réaction classique de Réformatsky.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

INDICATIONS GÉNÉRALES

- Les points de fusion ont été déterminés au microscope à plaque chauffante de KOFLER, et ne sont pas corrigés.

- Les spectres I.R. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221 équipé d'un ensemble constitué d'un réseau et d'un prisme de NaCl.

- Les spectres R.M.N. ont été déterminés au moyen d'un appareil VARIAN A 60" opérant à une fréquence de 60 Mc/s. Les glissements chimiques sont exprimés au moyen du coefficient τ de Tiers. Ils sont donnés avec une précision de $\pm 0,02$, et les constantes de couplage sont à $\pm 0,2$ Hz.

- Les spectres U.V. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre BECKMAN modèle DK₁.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

CÉTONES ALCOYL - AROMATIQUES

I - ACETYL-2 NAPHTALENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE -

Méthyl-2 (naphtyl 2')-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle (I + II)

Dans un ballon à trois tubulures de 250 ml, placer 4 g de zinc, ajouter par l'ampoule à brome 5 à 10 ml d'une solution contenant 10 g d'acétyl-2 naphthalène, 11 g d' α bromopropionate d'éthyle, 40 ml de benzène anhydre et 15 ml d'éther anhydre, amorcer la réaction, sans agiter, à l'aide d'une lampe IR de 100 watts.

Lorsque celle-ci commence, sans arrêter le chauffage, ajouter lentement le reste de la solution en agitant de temps en temps. L'addition terminée, porter au reflux une heure, après refroidissement, décomposer le complexe bromozincique par 100 ml d'eau glacée et 10 ml d'acide sulfurique, décanter, extraire à l'éther, laver à l'eau, puis au bicarbonate de soude, neutraliser par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

On isole 13 g d'un mélange visqueux.

Spectre I.R. : $\nu(\text{OH})$ 3500 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1710 cm^{-1} ; 1670 cm^{-1}

attribuable à la cétone de départ.

Purification du mélange au moyen du réactif de Girard -

Pour débarrasser le mélange précédent de la cétone n'ayant pas réagi, on place les 13 g. précédemment obtenus, dans un ballon à fond rond, avec 260 ml d'alcool absolu, 26 ml d'acide acétique et 13 g de réactif P de Girard. On porte au reflux deux heures, après refroidissement on ajoute petit à petit la solution dans 1500 ml d'eau distillée contenant la quantité de soude nécessaire pour neutraliser les 9/10 d'acide acétique, soit 8,18 g. On extrait à l'éther, la solution étherée est lavée une fois avec une solution saturée de bicarbonate de soude, trois fois à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et évaporée. Le résidu est distillé sous un bon vide.

$$\text{Eb}_{0,7} = 170^\circ - 180^\circ$$

Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_3 = 272,33$

Calc % :	C 74,95	H 7,40	O 17,63
Tr.	74,73	7,26	17,70

Chromatographie sur couche mince

SiO₂ (0,2 mm) éluant méthyléthylcétone/heptane 20/80 deux taches :

$$\text{Rf} \quad \left\{ \begin{array}{l} 0,42 \text{ isomère favorisé} \quad \text{thréo} \quad (\text{I}) \\ 0,51 \text{ isomère défavorisé} \quad \text{érythro} \quad (\text{II}) \end{array} \right.$$

Séparation des isomères précédents par chromatographie sur colonne d'alumine neutre, activité 2 -

2 g de mélange (I + II)

100 g d'alumine

éluant : éther de pétrole

L'isomère thréo (favorisé) est obtenu pur en fin de chromatographie, c'est une huile visqueuse légèrement colorée en jaune

Spectre I.R. : $\nu(\text{OH})$ 3 500 cm⁻¹ $\nu(\text{C=O})$ 1 710 cm⁻¹ $\nu(\text{C-O-C})$ 1 180 cm⁻¹

Par chromatographie des fractions de tête de la chromatographie précédente, l'isomère érythro (défavorisé) est obtenu pur

$$F = 35^{\circ}\text{--}37^{\circ}$$

Spectre I.R. : $\nu(\text{OH})$ 3 515 cm⁻¹ $\nu(\text{C=O})$ 1 710 cm⁻¹ $\nu(\text{C-O-C})$ 1 180 cm⁻¹

Pour les spectres RMN de ces diastéréoisomères, voir partie théorique.

II - PROPIONYL - 2 METHOXY - 6 NAPHTALENE -

Méthode générale d'obtention des Acyl-2 méthoxy-6 naphtalène -

Dissoudre 31,6 g (0,2 mole) de méthoxy-2 naphtalène dans 150 ml de nitrobenzène et 18,5 g (0,2 mole) de chlorure de propionyle, en agitant vigoureusement. Une fois la solution homogène, additionner très lentement 52 g de chlorure stannique, la température ne doit pas dépasser 0°, durée de l'addition 45 minutes environ. A la fin de celle-ci la solution doit être colorée en vert foncé, laisser reposer une nuit. Hydrolyser alors par 300 g de glace pilée et 40 ml d'acide chlorydrique, la couche organique est brune. Après extraction à l'éther, laver la couche éthérée trois fois à l'eau avec 300 ml environ, sécher sur SO₄Na₂, chasser l'éther sous pression normale, puis le nitrobenzène sous un bon vide, le résidu très visqueux et noir est distillé sous vide

$$\text{Eb}_{0,5} = 190^{\circ}\text{--}220^{\circ} \quad F = 104^{\circ}$$

Après recristallisation dans le méthanol $F = 105^{\circ}\text{--}106^{\circ}$

Rendement = 60 % soit 15 g.

Analyse C ₁₃ H ₁₂ O ₂ = 190	Calc % : C 77,88	H 6,04	O 15,98
Tr	77,87	6,04	15,97

PROPIONYL -2 METHOXY -6 NAPHTALENE + α BROMOPROPIONATE
D'ETHYLE -

Méthyl-2 (méthoxy-6 naphtyl-2')-3 hydroxy-3 pentanoate d'éthyle (III + IV)

Nous avons utilisé le même mode opératoire que pour (I + II).

10,7 g de propionyl-2 méthoxy-6 naphthalène

9,1 g d' α bromopropionate d'éthyle

9,3 g de zinc

solvant $\left\{ \begin{array}{l} 45 \text{ ml de benzène} \\ 15 \text{ ml d'éther} \end{array} \right.$

Après purification par le réactif P de Girard, on isole :

14 g d'une masse cristallisée Rendement 75 %

Chromatographie sur couche mince :

(SiO₂ ; 0,2 mm méthyléthylcétone/heptane 20/80 deux taches, d'intensités inégales.

Rf $\left\{ \begin{array}{l} 0,5 \text{ isomère favorisé thréo (III) } 75 \% \\ 0,56 \text{ isomère défavorisé érythro (IV) } 25 \% \end{array} \right.$

Séparation des deux isomères précédents :

L'isomère favorisé (III) 75 % est obtenu pur par recristallisation dans l'hexane

F = 85°-86°

Analyse C ₁₉ H ₂₄ O ₄	Calc % : C 72,12	H 7,65	O 20,23
Tr.	: 72,01	7,57	20,41

Spectre I.R. CCl₄ $\nu(\text{OH})$ 3500 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$ 1715 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C-O-C})$ 1185 cm⁻¹

Spectre RMN voir partie théorique

L'isomère défavorisé (IV) 25 % est obtenu pur en tête de chromatographie, des eaux mères de la cristallisation précédente.

F = 79°

Analyse C ₁₉ H ₂₄ O ₄	Calc % : C 72,12	H 7,65	O 20,23
Tr.	71,80	7,45	20,18

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ 3510 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C=O})$ 1715 cm⁻¹ ; $\nu(\text{C-O-C})$ 1185 cm⁻¹

III - ACETOPHENONE -

ACETOPHENONE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE -

Méthyl-2 phényl-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle (V + VI)

12 g d'acétophènone (0,1 mole)

18 g d' α bromopropionate d'éthyle (0,1 mole)

6,5 g de zinc (0,1 mole)

solvant	{	40 ml de benzène
		15 ml d'éther

On porte au reflux une heure, après purification par le réactif P de Girard, on isole

17 g de β hydroxyesters (V + VI) Rendement 70 %

$E_{b_{0,2}} = 130^{\circ}-133^{\circ}$

Analyse $C_{13}H_{18}O_3 = 222,27$	Calc % : C 70,24	H 8,16	O 21,59
	Tr. 70,54	8,03	21,16

Chromatographie sur couche mince :

(SiO_2 ; 0,2 mm éluant méthyléthylcétone/heptane 20/80) deux taches.

Rf	{	0,54 favorisé thréo (V) 70 %
		0,58 défavorisé érythro (VI) 30 %

La séparation des deux isomères a été réalisée par chromatographie sur colonne d'alumine neutre, activité 2.

Isomère favorisé 70 % V -

liquide incolore : analyse identique à celle du mélange

Spectre I.R. (CCl_4) : $\nu(OH)$ 3500 cm^{-1} $\nu(C=O)$ 1710 cm^{-1} $\nu(C-O-C)$ 1180 cm^{-1}

Isomère défavorisé 30 % VI

liquide incolore : Analyse $C_{13}H_{18}O_3 = 222,27$

Calc % :	C 70,24	H 8,16	O 21,59
Tr	70,31	8,01	21,42

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(OH)$ 3515 cm^{-1} $\nu(C=O)$ 1710 cm^{-1} $\nu(C-O-C)$ 1180 cm^{-1}

IV - ACETYL -2 METOXY -6 NAPHTALENE -

ACETYL-2 METOXY-6 NAPHTALENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE-

Méthyl-2 (Méthoxy 6' naphtyl 2')-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle (VII+VIII)

8,5 g d'acétyl 2 méthoxy 6 naphthalène

8,5 g d' α bromopropionate d'éthyle

3,1 g de zinc

solvant $\left\{ \begin{array}{l} 45 \text{ ml de benzène} \\ 15 \text{ ml d'éther} \end{array} \right.$

Après purification par le réactif P de Girard, on isole 12 g d'une masse solide Rendement 75 %

Analyse $C_{18}H_{22}O_4$	Calc % : C	71,50	H	7,33	O	21,17
	Tr	71,33		7,15		21,02

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ 3500 cm^{-1} , 3515 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1710 cm^{-1} $\nu(\text{C-O-C})$ 1180 cm^{-1}

Chromatographie sur couche mince :

(SiO_2 ; 0,2 mm méthyléthylcétone/heptane 20/80) deux taches.

Rf $\left\{ \begin{array}{l} 0,6 \text{ isomère défavorisé érythro VII (30 \%)} \\ 0,52 \text{ isomère favorisé VIII thréo (70 \%)} \end{array} \right.$

Séparation des deux isomères

Isomère favorisé 70 % VIII

Il est obtenu pur par recristallisation dans l'hexane

F = 59°-61°

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{OH})$ 3500 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1710 cm^{-1} $\nu(\text{C-O-C})$ 1180 cm^{-1}

Isomère défavorisé VII -

Il est obtenu en tête de chromatographie sur colonne d'alumine (activité 2, éluant éther de pétrole), des eaux mères provenant de la cristallisation précédente.

F = 76°-78°

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{OH})$ 3515 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1710 cm^{-1} $\nu(\text{C-O-C})$ 1180 cm^{-1}

V - BUTYRYL -2 METOXY -6 NAPHTALENE -

BUTYRYL-2 METOXY-6 NAPHTALENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE-

Méthyl-2 (méthoxy 6' naphtyl 2')-3 hydroxy-3 hexanoate d'éthyle (IX+X)

La réaction est conduite comme pour les autres cétones étudiées, la stéréosélectivité est du même ordre, 70 %. Nous n'avons toutefois isolé, par chromatographie sur colonne d'alumine, neutre activité 1, que l'isomère favorisé IX thréo

F = 62°-63°

Analyse $C_{20}H_{26}O_4$	Calc % :	C 72,70	H 7,93	O 19,37
	Tr :	72,55	7,78	19,25

Spectre I. R. $\nu(OH)$ 3 505 cm^{-1} $\nu(C=O)$ 1 715 cm^{-1} $\nu(C-O-C)$ 1 180 cm^{-1}

CHAPITRE II

I. - MÉTHYL-1 ACÉTYL-6 CYCLOHEXENE

- SYNTHÈSE -

A une solution de 60 g de méthyl-cyclohexène et 180 g d'anhydride acétique, ajouter, tout en agitant, 75 g de chlorure de zinc fondu, durée de l'addition 1 h 30. La température doit être maintenue à 43°.

Une fois l'addition terminée, agiter 20 heures, décomposer par 300 g de glace pilée, extraire à l'éther deux ou trois fois, laver les éthers à l'eau une fois, à la soude 10 % jusqu'à pH 12, revenir à pH 7 par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller en éliminant une tête importante.

$E_{b_{15}} = 85^\circ$

Rendement 55 %

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}$

Calc % : C 78,21 H 10,21

Tr : 78,07 10,19

$n_D^{20} = 1,4735$ Pas d'ion chlorure, le produit reste incolore

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C}=\text{O})$ pic unique à 1712 cm^{-1}

Spectre U.V. absorption nulle même à très forte concentration, ce qui élimine la présence de cétone conjuguée.

A - METHYL-1 ACETYL-6 CYCLOHEXENE + BROMOACETATE D'ETHYLE - (méthyl-1 cyclohexène-6)-3 hydroxy-3 BUTYRATE D'ETHYLE 1

A 21,8 g de zinc, ajouter 10 ml d'une solution contenant 46 g de méthyl-1 acétyl-6 cyclohexène, 55,7 g de bromoacétate d'éthyle, 80 ml de benzène anhydre et 20 ml d'éther anhydre. Amorcer la réaction, sans agiter, à l'aide d'une lampe I.R. de 100 watts.

Lorsque celle-ci commence, sans arrêter le chauffage, ajouter lentement le reste de la solution en agitant de temps en temps.

L'addition terminée, porter au reflux 1 heure, tout le zinc doit disparaître. Après refroidissement, décomposer le complexe bromozincique à l'aide de 200 ml d'eau glacée et 20 ml d'acide sulfurique, décantier, extraire à l'éther, laver à l'eau, puis au bicarbonate de soude jusqu'à pH basique, neutraliser par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

Résultats : ester β hydroxylé 41 g ($E_{b_{0,15}}$ 110-115)

cétone récupérée 14 g (30 %)

Rendement calculé par rapport à la cétone ayant effectivement réagi 78 %.

Analyse : $C_{13}H_{22}O_3$	Cal % : C 68,29	H 9,8
	Tr : 6,02	10,1

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(OH)$: 3 510 cm^{-1} liaison hydrogène intramoléculaire
 $\nu(C=O)$: 1 725 cm^{-1} $\nu(C-O-C)$: 1 180 cm^{-1}

Déshydratation par SO_4HK de 1 $\rightarrow$ 2, 5, 9 (voir tableau I)

Disposer 20 g d'alcool ester et 20 g de sulfate acide de potassium finement pulvérisé dans un claisen, chauffer 5 heures à 180°. Afin d'obtenir une bonne déshydratation il est nécessaire de chasser, de temps en temps, l'eau formée en appliquant un vide de l'ordre de 100 mm/Hg.

L'opération terminée, verser le contenu du claisen dans un erlen, laver le sulfate acide de potassium, plusieurs fois, à l'aide d'éther de pétrole, neutraliser la solution organique par deux ou trois lavages à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$E_{b_{0,1}} = 80^\circ$ Rendement 70 %

Analyse : $C_{13}H_{20}O_2$	Calc % : C 74,96	H 9,68
	Tr : 74,65	9,80

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ large bande comprise entre 1 739 cm^{-1} et 1 715 cm^{-1} 2, 5, 9 $\nu(C=C)$ 1 640 cm^{-1} 2, 9

Spectre U.V - λ_{Max} (alcool) = 216 $m\mu$ $\epsilon = 8\,500$ 2, 9 large bande à 250 $m\mu$ 5.

Saponification du mélange précédent 2, 5, 9 $\rightarrow$ 3, 6, 10 (voir tableau I)

A une solution aqueuse de potasse à 20 %, comprenant 3, 5 fois la quantité théorique de potasse nécessaire pour la saponification, ajouter le mélange à saponifier, et homogénéiser le tout avec de l'alcool 95°. Porter au reflux 2 à 3 heures, chasser en claisen l'alcool avec soin, reprendre par l'eau, extraire la partie neutre à l'éther de pétrole, acidifier la couche potassique avec de l'acide sulfurique à 20 % glacé, extraire l'acide à l'éther, laver 2 ou 3 fois à l'eau avec très peu d'eau chaque fois, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

Opération : 12 g de mélange
12 g de potasse
60 ml d'eau
Alcool 95° 50 ml
Reflux 3 heures

Résultats : 315 mg de produits neutres
9,5 g de produits acides
rendements 92 %
 $E_{b_{0,2}} = 125^\circ-130^\circ$

Analyse : $C_{11}H_{16}O_2 = 180$ Cal % : C 73,3 H 8,95

Tr : 73,17 8,88

Spectre I.R. (CCl_4) large bande $\nu(C=O)$ comprise entre 1720 cm^{-1} et 1680 cm^{-1} 3, 6, 10 $\nu(C=C)$ 1625 cm^{-1} intense 3, 10

Spectre U.V. : λ Max $218\text{ m}\mu$, $\epsilon = 13\,000$ 3, 10 bande large à $250\text{ m}\mu$ 6.

Analyse du mélange précédent 3, 6, 10 par lactonisation 4, 8, 7, 10. (voir tableau I).

Chauffer le mélange précédent durant 1 heure à 80° avec 800 fois sa fraction molaire en ml d'acide formique, reprendre par l'eau, extraire à l'éther de pétrole, laver ensuite à la soude 2 N à 0° la couche organique afin de séparer les lactones des acides non lactonisables, laver la couche organique deux fois à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, on isole ainsi la fraction lactonisable. Traiter par SO_4H_2 à 20 %, la solution aqueuse alcaline jusqu'à pH acide, extraire à l'éther, laver plusieurs fois à l'eau avec chaque fois très peu d'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, on isole ainsi l'acide non lactonisable.

Opération : 9,4 g d'acides 3, 6, 10

40 ml $HCOOH$

1 heure à 80°

fraction lactonisable : lactones 4, 8, 7, (6,5 g 60 %)

Analyse $C_{11}H_{16}O_2 = 180$ Cal % : C 73,3 H 8,95

Tr : 73,55 8,96

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1779 cm^{-1} lactone 8 1753 cm^{-1} lactone saturée 7 1721 cm^{-1} lactone 4.

Fraction non lactonisable : acide 10 [3,2 g (40 %)] ; F = 102° - 103° .

Analyse $C_{11}H_{16}O_2 = 180$ Cal % : C 73,3 H 8,95

Tr : 73,42 8,98

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1690 cm^{-1} (F) $\nu(C=O)$ 1630 cm^{-1}

Spectre U.V. λ Max = $218\text{ m}\mu$, $\epsilon = 14\,000$

Acétylation du (Méthyl-1 cyclohexène-6)-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle 1 $\rightarrow$ Ia-

Dans un ballon à une tubulure rodée de 100 ml, placer :

- 10 g d'ester alcool I

- 10 g d'anhydride acétique

- 20 gouttes d'un réactif A comprenant :

10 g d'anhydride acétique

10 gouttes d'acide sulfurique

10 gouttes d'acide phosphorique

L'acétylation est très lente, elle est suivie régulièrement par spectrographie I.R., durée 1 mois.

Celle-ci terminée, reprendre par l'éther de pétrole, laver à l'eau deux ou trois fois, au bicarbonate de soude à 10 % jusqu'à $\text{ph} = 12$, revenir à $\text{ph} = 7$ par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$$\text{Eb}_{0,2} = 100-110^\circ$$

Analyse : Calc % : C 67,13 H 9,02

Tr. : 67,45 8,82

Spectre I.R. - $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1740 cm^{-1} (F) $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1235 cm^{-1} acétate $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1180 cm^{-1} ester éthylique.

Pyrolyse de l'acétate du (Méthyl-1 cyclohexène-6)-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle
1a $\longrightarrow$ 2, 5, 9 (voir tableau II-)

Mode opératoire général-

L'appareillage comprend un claisen muni d'une longue tubulure latérale pouvant être équipée d'un réfrigérant parcouru par un courant de saumure à -20° . L'extrémité inférieure du claisen est portée à 450° grâce à un bain métallique. L'acétate est disposé dans une ampoule à brome placée sur le claisen, l'ensemble du dispositif est relié à une trompe à eau afin de pouvoir réaliser un vide partiel de l'ordre de 60 mm/Hg.

Introduire dans le claisen l'acétate par petites fractions deux ou trois gouttes chaque fois. Entre deux additions, il est recommandé d'attendre que le système soit purgé des vapeurs blanches qui se forment. Pour accélérer l'évacuation des produits de la pyrolyse, un vide de l'ordre de 60 mm est appliqué entre chaque addition.

Afin de parfaire la pyrolyse, il est nécessaire de l'effectuer deux fois, la deuxième fois étant menée plus rapidement que la première.

Additionner le pyrolysate d'éther de pétrole, laver deux fois au bicarbonate de soude à 10 %, deux fois à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

Opération-

La pyrolyse a porté sur 10 g d'acétate 1a

$$\text{Eb}_{0,2} = 80^\circ$$

Rendement 70 % soit 8 g d'esters éthyléniques 2, 5, 9.

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Calc % : C 74,96 H 9,68

Tr : 75,20 9,71

Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1734 cm^{-1} (f) ester saturé 5 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720 cm^{-1} (F)
 $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640 cm^{-1} (F), esters conjugués 2, 9.

Spectre U.V. λ Max 218 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 14\,000$ (2, 9) λ Max 230-250 $\text{m}\mu$ — 5

Saponification du mélange précédent 2, 5, 9 $\longrightarrow$ 3, 6, 10 voir tableau II

Dans un ballon à une tubulure rodée de 250 ml placer :

- 6,3 g d'esters pyrolysés 2, 5, 9

- 5,9 g de potasse (3,5 fois la quantité théorique)
- 30 ml d'eau
- 25 ml d'alcool 95°.

Porter au reflux 3 heures, chasser sous vide l'alcool, reprendre par l'eau, extraire la partie neutre à l'éther, acidifier à l'acide sulfurique 20 % la solution aqueuse, extraire à l'éther la fraction acide, laver deux fois à l'eau, sécher, concentrer, distiller.

La fraction neutre est négligeable (100 mg)

Etude de la fraction acide 3, 6, 10

$E_{b_{0,2}} = 125^{\circ}-130^{\circ}$

Analyse $C_{11}H_{16}O_2 = 180$	Calc % : C 73,30	H 8,95
	Tr : 73,52	8,85

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1695 cm^{-1} (F) acides : 3, 10 1720 cm^{-1} (f) acide saturé 6 $\nu(C=C)$ 1640 cm^{-1} (F).

Spectre U.V. λ Max (alcool) 218 $m\mu$, $\epsilon = 13\,500$.

Analyse du mélange précédent 3, 6, 10 par lactonisation $\longrightarrow$ 8, 7, 4- (voir tableau II).

- 4 g d'acides 3 6 10
- 10 ml d'acide formique

chauffer 1 heure 30 à 80°, reprendre par l'eau, extraire les produits organiques à l'éther de pétrole, séparer les lactones de l'acide non lactonisable par traitement à la soude 2 N à 0° (voir lactonisation précédente).

Rendement : fraction lactonisable + fraction acide non lactonisable 85 %
1,4 g de lactones (40 %) ; 2 g d'acide non lactonisable (60 %)

Fraction lactonisable 40 %-

C'est un mélange des trois lactones 8, 7 4

Analyse : $C_{11}H_{16}O_2 = 180$	Calc % : C 73,3	H 8,95
	Tr : 73,24	8,80

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1780 cm^{-1} (F) lactone 8 1753 cm^{-1} (f) lactone 7
1721 cm^{-1} F lactone (F) 4

Fraction non lactonisable (60 %) c'est l'acide trans 10-

Analyse $C_{11}H_{16}O_2 = 180$	Calc % : C 73,3	H 8,95
	Tr : 73,15	8,91

$F = 102^{\circ}-103^{\circ}$

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1695 cm^{-1} $\nu(C=C)$ F 1640 cm^{-1}

Spectre U.V. λ_{Max} (alcool) 218 m μ , ϵ = 14 000

ETUDE DE LA LACTONE F = 97° 4

Réduction par l'hydrure d'aluminium lithium- 4 $\longrightarrow$ 4a

6 g de la lactone 4 en solution dans 30 ml d'éther anhydre sont ajoutés goutte à goutte à 0,9 g d'hydrure d'aluminium lithium, dans 50 ml d'éther. L'addition est réglée de façon à ne pas arriver à la température de reflux du solvant. Après l'addition, la solution est portée au reflux 3 heures et abandonnée ensuite une nuit à température ambiante. Le mélange est décomposé par l'addition d'une solution de sel de seignette à 20 %. Cette opération est effectuée très à froid. A condition de ne pas mettre un excès de solution, le précipité est bien filtrable et la solution étherée ne contient pratiquement pas d'eau. En fin de décomposition le précipité doit être entièrement blanc. On filtre sur verre fritté et lave le précipité abondamment à l'éther. Les solvants chassés, on récupère 5,7 g de diol.

Rendement : 90 %

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ libre 3 615 cm $^{-1}$ alcool tertiaire 3 625 cm $^{-1}$ alcool primaire $\nu(\text{OH})$ liaison intermoléculaire 3 385 cm $^{-1}$ (large) $\nu(\text{C=O})$ lactone 1 720 cm $^{-1}$ très faible.

Le diol est séparé des traces de lactone par chromatographie sur colonne d'alumine, activité 2 ; éluant : benzène, éther (75/25)

Chromatographie 5 g diol 4a 4,5 g

Analyse C ₁₁ H ₂₀ O ₂ = 184	Calc % : C 71,69	H 10,94
	Tr : 71,35	11,01

Spectre I.R. : absence totale de la bande $\nu(\text{C=O})$ lactone 4

Passage du diol 4a à la lactone 4 par oxydation sur MnO₂ -

Dans un ballon rodé de 100 ml, placer 500 mg de diol 4a 5 g de MnO₂, 50 ml d'éther anhydre, agiter vigoureusement durant plusieurs heures. Il est nécessaire de suivre la disparation du diol en infrarouge. L'oxydation terminée, filtrer soigneusement la solution étherée, concentrer. Il reste un résidu qui cristallise rapidement. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, on isole 300 mg de 4 Rendement 80 %

Analyse C ₁₁ H ₁₆ O ₂ = 180	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr : 74,10	9,25

Spectre I.R. $\nu(\text{C=O})$ lactone 1 720 cm $^{-1}$

Spectre U.V. (alcool) λ_{Max} = 218 m μ , ϵ = 9 100

Passage de la lactone 4 à la cétone 4b par déshydratation sur SO₄HK -

Dans un claisen plongé dans un bain d'huile, placer 5 g de diol 4a 5 g de sulfate acide de potassium finement pulvérisé, chauffer à 150° durant 1 h 30.

Afin de faciliter la déshydratation il est nécessaire de chasser l'eau qui se forme en appliquant de temps en temps un vide de l'ordre de 40 mm/Hg.

Verser le contenu du claisen dans un erlen, laver très soigneusement le sulfate acide de potassium à l'éther de pétrole, filtrer, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

On recueille 3,5 g ; c'est un mélange de 4a et 4b

Spectre I.R. (CCl_4) ν (OH) libre 3615 cm^{-1} ; ν (OH) liaison intermoléculaire 3380 cm^{-1} ; ν (C=O) cétone saturée 1715 cm^{-1} ;

Bandes vinyle : 900, 990, 1600, 1640, 3090 cm^{-1}

Spectre U.V. λ_{Max} 232 m μ ; système diénique

Purification du mélange 4a+4b par le réactif P de Girard -

2 g du mélange précédent sont portés 2 h au reflux dans un ballon avec 2 g de réactif P de Girard, 40 ml d'alcool 100° , 4 ml (4,046 g) d'acide acétique. Le contenu du ballon est ensuite versé sur 300 ml d'eau distillée glacée contenant la quantité de NaOH nécessaire pour neutraliser les 9/10 de l'acide acétique, soit 2,427 g. Trois extractions successives à l'éther fournissent la fraction non cétonique du mélange initial.

Les eaux sont ensuite additionnées de la quantité d'acide sulfurique pur nécessaire pour réaliser une solution normale, et, abandonnées 3 heures à la température ambiante, puis extraites, très largement à l'éther. Ces éthers fournissent la fraction cétonique. Ils sont lavés jusqu'à neutralité, séchés sur SO_4Na_2 , concentrés.

La fraction non cétonique nous a fourni 1 g de 4a soit 5 %. La fraction cétonique 800 mg de la cétone 4b.

Spectre I.R. (CCl_4) ν (C=O) 1715 cm^{-1} cétone saturée

bande vinyle 3090, 1600, 1640, 900, 990 cm^{-1}

Spectre U.V. λ_{Max} = 232 m μ , ϵ = 11500

Semi Carbazone de 4b $\longrightarrow$ 4c -

Les 800 mg de la cétone 4b additionnés de 1 à 2 ml d'alcool sont traités par une solution aqueuse chaude de 2 g de chlorhydrate de semi-carbazide et 3 g d'acétate de sodium. Les cristaux de semi-carbazone sont essorés et recristallisés dans l'eau et l'alcool.

$F = 124^\circ - 126^\circ$

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{ON}_3 = 223$	Calc % : C	64,45	H	9,48	O	7,16	N	18,82
	Tr	:	64,35	9,33	7,61			18,55

B - METHYL-1 ACETYL-6 CYCLOHEXENE + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE -
Méthyl-2 (acétyl-1 cyclohexène-6)-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle (11t+11e).

On opère comme pour le bromoacétate d'éthyle :

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} lactone 14 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730 cm^{-1}
esters conjugués 12, 19 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1755 cm^{-1} lactone 14 bis.

Spectre U.V. λ Max (Alcool) = 218 $\text{m}\mu$ pas d'absorption entre 230-250 $\text{m}\mu$.

Saponification du mélange 14, 14 bis, 12, 19 $\longrightarrow$ 14, 14 bis, 13, 20.

- 12 g du mélange précédent
- 11 g de potasse
- 55 ml d'eau
- 30 ml d'alcool 95°

Porter au reflux 3 heures, chasser l'alcool avec soin sous vide, reprendre par l'eau, extraire à l'éther la fraction neutre (1g). C'est un mélange de lactones 14, 14 bis.

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2 = 194$	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr : 74,23	9,24

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1710 cm^{-1} lactone 14, 1755 cm^{-1} lactone 14 bis,

leur séparation a été réalisée par chromatographie sur alumine :

- la γ lactone est éluée à l'hexane (liquide)
- la δ lactone à l'éther de pétrole 95 % benzène 5 % (liquide).

La solution aqueuse est acidifiée, la fraction acide extraite à l'éther, lavée deux fois à l'eau, séchée sur SO_4Na_2 , concentrée, distillée en boule sous un très bon vide.

Rendement 80 % soit 8 g

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2 = 194$	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr : 74,22	9,34

Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1693 cm^{-1} }
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1640 cm^{-1} } acides insaturés 13, 20

Lactonisation du mélange 13+20 $\longrightarrow$ 20+14-14 bis - voir tableau III et IV

- 7,5 g d'acides 20+13
- 35 ml d'acide formique
- 1 heure à 80°

Reprendre par l'eau, extraire à l'éther de pétrole les produits organiques, laver à la soude 2 N plusieurs fois, la couche organique est séchée sur SO_4Na_2 , concentrée, distillée en tube à boule ; on recueille 5 g (80 %) de lactones. Acidifier la solution aqueuse, extraire à l'éther, laver deux fois à l'eau, sécher, concentrer, distiller, on recueille 1 g d'acide non lactonisable (20 %)

Etude de la fraction lactonisable (80 %) - 14 + 14 bis

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr : 74,23	9,24

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1710 cm^{-1} (F) lactone 14 1755 cm^{-1} (f) lactone 14 bis.

Etude de la fraction non lactonisable (20 %) - 20

F = 105°-107°

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr : 74,11	9,21

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1698 cm^{-1} $\nu(C=C)$ 1640 cm^{-1}

Spectre U.V. λ Max (alcool) 221 m μ , $\epsilon = 11\,000$

Acétylation des méthyl-2 (Méthyl-1 cyclohexène-6)-3 hydroxy-3 butyrates d'éthyle 11e + 11t $\longrightarrow$ 11ea + 11ta - voir tableau III et IV

- 18 g d'alcool ester 11e + 11t
- 36 ml $(CH_3CO)_2O$
- 18 gouttes de réactif A

L'acétylation est très lente, elle est suivie par spectrographie infrarouge, durée 1 mois. Celle-ci terminée, reprendre par l'éther de pétrole, laver à l'eau, au bicarbonate de soude à 10 % jusqu'à pH = 12 revenir à pH = 7 par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

Pyrolyse des acétates précédents 11ea + 11ta $\longrightarrow$ 12, 15, 19 -
voir tableaux III et IV.

9 g d'acétates 11ea + 11ta sont pyrolysés à 430°, la pyrolyse est effectuée deux fois, le pyrolysate est repris par l'éther de pétrole, lavé deux fois au bicarbonate de soude, deux fois à l'eau, séché sur SO_4Na_2 , concentré, distillé. On recueille 5 g ; rendement 70 %.

Analyse $C_{14}H_{22}O_2 = 222$	Calc % : C 74,63	H 9,97
	Tr : 75,43	9,99

Spectre I.R. CCl_4 $\nu(C=O)$ 1715 cm^{-1} (F) ester insaturé 12 + 19 1732 cm^{-1}
(f) ester saturé 15 $\nu(C-O-C)$ 1180 cm^{-1} .

Spectre U.V. alcool large bande de 220 à 250 m μ λ Max 233 m μ , $\epsilon = 6\,500$

Saponification du mélange précédent 12, 15, 19 $\longrightarrow$ 13, 16, 20 -
voir tableaux III et IV

- 3,5 g d'esters 12, 15, 19
- 5 g de potasse
- 30 ml d'eau
- 25 ml d'alcool

Porter au reflux 2 heures, chasser sous vide l'alcool, reprendre par l'eau, extraire la partie neutre à l'éther, acidifier à l'acide sulfurique à 20 % la solution aqueuse, extraire à l'éther la fraction acide, laver deux fois à l'eau, sécher, concentrer, distiller en tube à boules.

La fraction neutre est négligeable 100 mg

Etude de la fraction acide :

2 g. Rendement 80 %

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$	Calc % : C 74,18	H 9,34
	Tr : 74,00	9,20

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ large bande centrée à 1695 cm^{-1} 13, 16, 20
 $\nu(C=C)$ 1640 cm^{-1} 13, 20

Spectre U.V. large bande de 210 à 250 $m\mu$ λ_{Max} 240 $m\mu$, $\epsilon = 6000$ 16

Analyse du mélange précédent 13, 16, 20 par lactonisation 20, 17, 18, 14 -
 voir tableau III et IV

- 1350 mg 13, 16, 20
- 6 ml $HCOOH$
- 1 heure à 80°

Reprendre par l'eau, extraire les produits organiques à l'éther de pétrole, séparer les lactones de l'acide non lactonisable par traitement à la soude 2 N à 0° .

Rendement 75 % soit 1200 mg répartis comme suit :

lactonisable 300 mg	25 %
non lactonisable 900 mg	75 %

Fraction non lactonisable (75 %) $\longrightarrow$ 20

$F = 105^\circ - 107^\circ$

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$	Calc % : C 74,18	H 9,34
	Tr : 74,03	9,22

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1695 cm^{-1} $\nu(C=C)$ 1640 cm^{-1}

Spectre U.V. (alcool) λ_{Max} 222 $m\mu$, $\epsilon = 10000$

Fraction lactonisable 25 % 14, 17, 18 -

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$	Calc % : C 74,18	H 9,34
	Tr : 74,01	9,30

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1715 cm^{-1} lactone 14 1725 cm^{-1} lactone saturée 17 1770 cm^{-1} lactone saturée 18.

II. ACÉTYL-1 CYCLOHEXENE

- SYNTHÈSE -

Nous avons utilisé la méthode de Royal et Hendry (23)

A une solution de 123 g de cyclohexène et 260,5 g ou 116,8 ml de chlorure stannique, ajouter, tout en agitant 102 g d'anhydride acétique, durée de l'addition 30 minutes. La température doit se maintenir entre 30 et 35°. L'addition terminée, agiter 15 minutes, décomposer à l'aide de 300 mg de glace pilée, extraire à l'éther, laver deux ou trois fois la couche organique par une solution de carbonate de soude à 10 %, puis à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller sur CO_3Na_2 .

$Eb_{20} = 93^\circ - 96^\circ$ $n_D^{20} = 1,4877$ litt. 1,4881 (Réf 23)

Analyse : $C_{18}H_{12}O = 124$	Calc % : C 77,37	H 9,74
	Tr 77,20	9,58

A - ACÉTYL-1 CYCLOHEXENE + BROMOACÉTATE D'ÉTHYLE - (cyclohexène-1)-3 ; hydroxy-3 butyrate d'éthyle 21.

A 16,3 g de zinc, ajouter 10 ml du mélange suivant :

- 30 g d'acétyl-1 cyclohexène
- 42 g d' α bromopropionate d'éthyle
- 75 ml de benzène anhydre
- 25 ml d'éther anhydre

chauffer à l'aide d'une lampe I.R.

Lorsque la réaction est amorcée, ajouter le reste de la solution goutte à goutte, l'addition terminée, chauffer 1 heure au reflux. Refroidir, décomposer à l'aide de 100 ml d'acide sulfurique à 20 %, laver deux fois à l'eau, au bicarbonate de soude (10 %) jusqu'à pH basique, neutraliser par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$Eb_{0,1} = 100^\circ - 106^\circ$

On recueille 33 g d'ester alcool ; rendement = 70 %

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$	Calc % : C 67,89	H 9,50
	Tr	68,02 9,60

Spectre I.R. $\nu(OH)$ 3510 cm^{-1} $\nu(C=O)$ 1721 cm^{-1}

Déshydratation de 21 $\longrightarrow$ 22, 24, 28 - voir tableau V

Dans un claisen, placer 10 g d'ester alcool 21 10 g de SO_4HK finement pulvérisé, chauffer deux heures à 130°, le tout est repris par l'éther de pétrole, laver deux fois à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$E_{b_{0,1}} = 100^\circ$ Rendement 90 %

Analyse $C_{12}H_{18}O_2$:	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr	: 73,9 9,21

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1740 cm^{-1} ester saturé 24 1720 cm^{-1} esters totalement conjugués 22+28.

Spectre U.V. $\lambda_{Max} = 249 m\mu$, $\epsilon = 10900$ 24 (2/3) $\lambda_{Max} = 270 m\mu$, $\epsilon = 7160$ 22+28 (1/3).

Saponification du mélange précédent 22+24+28 $\longrightarrow$ 23+25+29 -

Dans un ballon de 250 ml à une tubulure rodée, surmontée d'un réfrigérant, mettre 14 g du mélange 22, 24, 28, 0,08 mole, dans une solution à 15 % de potasse en utilisant 3,5 fois la quantité théorique, soit 14 g de KOH dans 80 ml d'eau et 20 ml d'alcool, porter 2h30 au reflux, chasser tout l'alcool sous vide, extraire à l'éther pour isoler les produits neutres, sécher, concentrer. Après une distillation dans un tube à boules on recueille 300 mg de γ lactone 27.

$E_{b_{0,2}} = 105-110^\circ$

Analyse $C_{10}H_{14}O_2$	Calc % : C 72,26	H 8,49
	Tr	: 71,10 8,31

Spectre I.R. $\nu(C=O) = 1770 cm^{-1}$

Acidifier la couche aqueuse à l'aide d'acide sulfurique à 20 % glacé, extraire à l'éther, laver deux fois avec très peu d'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$E_{b_{0,3}} = 110^\circ - 115^\circ$

Rendement 90 % soit 10 g par cristallisation dans l'éther de pétrole, on isole une fraction liquide et une fraction cristallisée.

1) Etude de la fraction liquide. 25

$E_{b_{0,3}} = 110^\circ$ (7g) 66 %

Analyse $C_{10}H_{14}O_2$	Calc % : C 72,26	H 8,49
	Tr	: 72,09 8,34

Spectre U.V. λ_{Max} (alcool) = 245 m μ , ϵ = 10,100

Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1735 cm⁻¹ $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1615 cm⁻¹

Lactonisation de 25 $\longrightarrow$ 26+27 - voir tableau V

Dans un ballon à deux tubulures rodées de 100 ml avec réfrigérant et agitateur, verser 5,2 g de 25 et 25 ml d'acide formique chauffer 1 heure à 85° en agitant, reprendre par l'eau, extraire les produits organiques à l'éther, laver à la soude 2N glacée, jusqu'à ph = 12, à l'eau, jusqu'à neutralité.

$\text{Eb}_{0,2}$ = 106°-108° Rendement 70 %

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$	Calc % : C 72,26	H 8,49
	Tr	72,12 8,34

Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1770 cm⁻¹ lactone 27 1735 cm⁻¹ lactone 26

2) Etude de la fraction cristallisée 23+29 3 g 33 % -

F = 115°-117°

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$	Calc % : C 72,26	H 8,49
	Tr : 72,08	8,32

Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1690 cm⁻¹ (F) $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1615 cm⁻¹ (F)

Spectre U.V. λ_{Max} (alcool) = 266 m μ , ϵ = 18 500

Lactonisation de 23+29 $\longrightarrow$ 23+30+31 (voir tableau V)

Placer dans un ballon à fond plat de 50 ml, 1,6 g du solide F = 115°-117°, 8 ml d'acide formique, abandonner le tout 30 minutes à la température ambiante, reprendre par l'eau, extraire à l'éther de pétrole laver à la soude 2N glacée jusqu'à ph basique, acidifier la couche aqueuse à l'aide d'acide sulfurique à 20 % glacé, extraire à l'éther, laver deux fois à l'eau, sécher sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$, concentrer, après recristallisation dans l'éther de pétrole on recueille 1,2 g de 23 ; 90 %.

F = 124°

Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$	Calc % : C 72,26	H 8,49
	Tr : 72,10	8,38

Spectre I.R. $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1690 cm⁻¹ (F) $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1615 cm⁻¹ (F)

Spectre U.V. λ_{Max} = 266 m μ , ϵ = 18 500

Fraction lactonisable 30+31

La couche organique précédemment obtenue (éther de pétrole) est séchée sur $\text{SO}_4 \text{Na}_2$, concentrer, distiller en tube à boules.

$\text{Eb}_{0,2}$ = 95-100° (250 mg) 10 %

Analyse $C_{10}H_{14}O_2$	Calc % : C 72,26	H 8,49
	Tr : 72,09	8,38

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1770 cm^{-1} γ lactone éthylénique (31) 1740 cm^{-1} δ lactone éthylénique (30).

Spectre U.V. λ_{Max} (alcool) 216 $m\mu$, $\epsilon = 11800$

Acétylation du (cyclohexène-1)-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle 21 $\longrightarrow$ 21a -

- 10 g d'ester alcool 21
- 20 ml d'anhydride acétique
- 10 gouttes de réactif A

durée 1 mois l'acétylation est suivie en I.R.

Cette dernière terminée, reprendre par l'éther de pétrole, laver à l'eau deux fois, au bicarbonate de soude à 10 % jusqu'à pH basique à l'eau jusqu'à pH = 7, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$Eb_{0,2} = 110^\circ - 115^\circ$

Analyse $C_{14}H_{22}O_4 = 254$	Calc % : C 66,4	H 8,72
	Tr : 66,3	8,62

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1730 cm^{-1} $\nu(C-O-C)$ 1180 cm^{-1} ester éthylénique $\nu(C-O-C)$ 1235 cm^{-1} acétate

Pyrolyse de l'acétate du (cyclohexène-1)3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle- 21a $\longrightarrow$ 22+24+28 voir tableau V

12 g d'acétate 21a sont pyrolysés à 430°, la pyrolyse est effectuée deux fois. Le pyrolysate est repris par l'éther de pétrole, lavé deux fois au bicarbonate de soude, deux fois à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller, deux fractions sont obtenues.

1°) fraction-

$Eb_{0,2} < 95^\circ$ (4,5 g)

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$	Calc % : C 74,19	H 9,34
	Tr : 74,12	9,61

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1720 cm^{-1} (F) ester saturé 24 $\nu(C=O)$ 1700 cm^{-1} (f) $\nu(C=C)$ 1630 cm^{-1} (f) esters conjugués 22+28.

Spectre U.V. : λ_{Max} (alcool) 227, 235, 242 $m\mu$, ϵ (235) = 16680 correspondant à l'ester saturé 24 85 % λ_{Max} (alcool) 265 $m\mu$, $\epsilon = 2500$ correspondant aux esters conjugués 22+28 15 %.

2°) fraction- (1,5 g)

$Eb_{0,2} > 95^\circ$

Analyse $C_{12}H_{18}O_2 = 194$

Calc % : C 74,19

H 9,34

Tr : 74,10

9,51

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1720 cm^{-1} (F) ester saturé 24 1700 cm^{-1} (m) esters
conjugués 22 + 28 $\nu(C=C)$ 1630 cm^{-1} (m)

Spectre U.V. λ Max (alcool) 235 m μ , $\epsilon = 8200$ correspondant à l'ester sa-
turé 24 40 %) λ Max 260 m μ , $\epsilon = 11060$ correspondant aux esters
conjugués 22 + 28 (60 %).

bilan de la pyrolyse :

6 g. Rendement 70 %

ester saturé 24 70 %

ester conjugué 22 + 28 30 %

Saponification du mélange précédent 22 + 24 + 28 $\longrightarrow$ 23 + 25 + 29 voir tableau
V-

Elle a porté sur l'ensemble du pyrolysats :

- 6 g d'esters éthyléniques 22 + 24 + 28

- 6 g de potasse

- 30 ml d'eau

- 15 ml d'alcool 95°

on porte au reflux 3 heures

Après avoir chasser avec soin l'alcool, reprendre par l'eau, extraire
à l'éther pour récupérer la fraction non saponifiée (elle est négligeable 100
mg 2 %).

La solution aqueuse est acidifiée à l'acide sulfurique à 20 %, la fraction
acide est extraite à l'éther, lavée deux fois à l'eau, séchée sur SO_4Na_2 , con-
centrée, distillée en tube à boules.

Rendement 80 % soit 4 gr par recristallisation dans l'éther de pétrole, on
isole :

- 700 mg d'une fraction solide

- 3,3 g d'une fraction liquide

Etude de la fraction cristallisée 700 mg 25 + 29 (15 %)

F = 115°-117°

Analyse $C_{10}H_{24}O_2 = 166$

Calc % : C 72,26

H 8,49

Tr : 72,06

8,32

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1700 cm^{-1} $\nu(C=C)$ 1640 cm^{-1}

Spectre U.V. λ Max (alcool) 265 m μ , $\epsilon = 18000$ pas d'absorption entre
230 et 250 m μ .

lactonisation de 25+29 $\longrightarrow$ 25+30+31

- 700 mg
- 5 ml HCOOH
- 1 heure 80°

Reprendre par l'eau, extraire à l'éther de pétrole, laver à la soude 2N très à froid, on sépare ainsi la fraction non lactonisable de la fraction lactonisable.

Fraction lactonisable - 30+31

La couche organique précédente est séchée sur SO_4Na_2 , concentrée, distillée en tube à boules.

Rendement 100 mg = 15 %

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2 = 166$ Calc % : C 72,26 H 8,49
Tr : 72,08 8,34

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1770 cm^{-1} lactone 31, 1740 cm^{-1} lactone 30.

Fraction non lactonisable - 25

Rendement 85 % soit 500 mg

F = 122°-124°

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{O}_2 = 166$ Calc % : C 72,26 H 8,49
Tr : 72,08 8,37

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1695 cm^{-1} (F) $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1640 cm^{-1} (F)

Spectre U.V. λ_{Max} (alcool) 265 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 18250$

Etude de la fraction liquide 3,3 g - 25 (85 %)

Lactonisation : 25 $\longrightarrow$ 27+26

- 3,3 g d'ester saturé 24
- 15 ml HCOOH
- 1 heure à 80° Lactonisable = 2 g. Rendement 66 %

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1770 cm^{-1} (F) lactone saturée 27 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1730 cm^{-1} (f) lactone saturée 26

B - ACETYL -1 CYCLOHENE+ α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE - méthyl-2 (cyclohexène-1)-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle 32e + 32t.

A 16,5 g de zinc, ajouter 15 ml du mélange suivant :

- 30 g d'acétyl-1 cyclohexène
- 45 g d' α bromopropionate d'éthyle
- 75 ml de benzène anhydre
- 25 ml d'éther anhydre.

Amorcer la réaction à l'aide d'une lampe IR, puis ajouter goutte à goutte le reste de la solution, l'addition terminée chauffer 1 heure au reflux, refroidir décomposer à l'aide de 100 ml d'acide sulfurique à 20 %, laver à l'eau, au bicarbonate de soude à 10 % jusqu'à pH basique, neutraliser par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , distiller.

$\text{Eb}_{0,5} = 110^\circ\text{--}115^\circ$ Rendement 70 %

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_3 = 226$ Cal % : C 68,99 H 9,80
Tr : 68,80 9,60

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C-OH})$ 3510 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1730 cm^{-1} $\nu(\text{C-O-C})$ 1180 cm^{-1} .

Déshydratation de $32e + 32t \longrightarrow 36 + 37$ - voir tableau VII et VIII

Dans un claisen, placer 25 g d'esters β hydroxylés $32e + 32t$ 25 g de sulfate acide de potassium finement pulvérisé, chauffer deux heures à 150° , reprendre le tout par l'éther de pétrole, laver deux fois à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$\text{Eb}_{0,25} = 92^\circ$ Rendement 75 %

Analyse ester $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ Calc % : C 74,96 H 9,68
lactone $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Calc % : C 73,20 H 8,95
Tr : 74,34 9,20

soit la composition du mélange 1/3 de 36 ; 2/3 de 37

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(\text{C=O})$ 1760 cm^{-1} lactone 36 $\nu(\text{C=O})$ 1730 cm^{-1}
ester saturé 37

Spectre U.V. : λ_{Max} (alcool) 219 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 4900$ 36 246 $\text{m}\mu$, $\epsilon = 11900$ 37.

Saponification du mélange précédent $36 + 37 \longrightarrow 36 + 38$ -

Dans un ballon à une tubulure rodée de 100 ml surmontée d'un réfrigérant, placer 13 g du mélange 36 + 37 soit, en tenant compte des proportions 1/3 de la lactone, 2/3 d'ester 0,065 mole pour un poids moyen de 200, et, une solution de 12,8 g de potasse dans 60 ml d'eau et 15 ml d'alcool à 95° .

Chauffer 3 heures à reflux, chasser tout l'alcool sous vide en claisen ; extraire à l'éther pour isoler les produits neutres, sécher, concentrer.

On recueille la lactone 36 pure.

F = 74°

Analyse $C_{11}H_{16}O_2$	Calc % : C 73,30	H 8,95
	Tr : 73,14	8,97

Spectre I. R. $\nu(C=O)$ 1760 cm^{-1}

Spectre U. V. λ_{Max} (alcool) 218 $m\mu$, $\epsilon = 13800$

Acidifier la couche aqueuse à l'aide d'acide sulfurique à 20 % glacé, extraire à l'éther, laver deux fois avec très peu d'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer distiller.

$$Eb_{0,5} = 133-138^\circ$$

Analyses $C_{11}H_{16}O_2$	Calc % : C 73,30	H 8,95
	Tr 73,14	8,97

Spectre I. R. $\nu(C=O)$ 1720 cm^{-1} acide saturé 38

Spectre U. V. λ_{Max} (alcool) 246 $m\mu$, $\epsilon = 17900$

Lactonisation de 38 $\longrightarrow$ 39 + 40 - voir tableaux VII et VIII

9 g de 38 (0,05 mole), 40 ml d'acide formique. Chauffer 15 mm à 80°, jeter sur 200 ml d'eau, extraire à l'éther de pétrole, laver à la soude 2 N, très à froid la couche organique précédente pour éliminer l'acide qui ne s'est pas lactonisé, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

Rendement 66 %

Analyse $C_{11}H_{16}O_2$	Calc % : C 73,30	H 8,95
	Tr : 73,10	8,82

Spectre I. R. $\nu(C=O)$ 1760 cm^{-1} lactone saturée 40 1725 cm^{-1} lactone saturée 39.

pas de maximum d'absorption en U. V.

Séparation des lactones précédentes 40, 39 -

On chromatographie 1g de mélange sur colonne d'alumine neutre, d'activité 2 (50 g d'alumine/1g de mélange). La δ lactone pure est isolée en tête éluant (hexane) environ 400 mg purs. La δ lactone sort en fin de chromatographie (éther de pétrole, éther anhydre, 5 %) 400 mg : de ces proportions on en déduit la composition du mélange (50/50).

Caractéristiques :

lactone 40 Fusion = 65° Spectre I. R. $\nu(C=O)$ 1760 cm^{-1}

lactone 39 liquide Spectre I. R. $\nu(C=O)$ 1725 cm^{-1}

Acétylation des méthyl-2 (cyclohexène-1)-3 hydroxy-3 butyrates d'éthyle
 $32t + 32e \longrightarrow 32ta + 32ea$

- 10 g d'ester β hydroxylé $32t + 32e$.
- 20 g d'anhydride acétique
- 20 gouttes de réactif A

Cette dernière terminée, reprendre par l'éther de pétrole laver à l'eau deux fois, au bicarbonate de soude à 10 % jusqu'à ph basique à l'eau jusqu'à ph = 7, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller

$Eb_{0,2} = 103-105^\circ$ Rendement 75 % soit 9 g

Analyse $C_{15}H_{24}O_4 = 268$	Calc % : C 67,13	H 9,02
	Tr : 67,50	9,15

Spectre I.R. (CCl_4) $\nu(C=O)$ 1730 cm^{-1} $\nu(C-O-C)$ 1235 cm^{-1} acétate 1180 cm^{-1} ester éthylique

Pyrolyse du mélange précédent $32ta + 32ea \longrightarrow 37$ -

10 g d'acétates $32ta + 32ea$ sont pyrolysés à 430° , la pyrolyse est effectuée deux fois, le pyrolysats est repris par l'éther de pétrole lavé deux fois au bicarbonate de soude deux fois à l'eau, séché sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller en tube à boules.

Rendement 70 % soit 5,5 g

Analyse $C_{13}H_{20}O_2 = 208$	Calc % : C 74,96	H 9,68
	Tr : 74,80	9,72

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1730 cm^{-1} ester saturé 37 $\nu(C-O-C)$ 1190 cm^{-1}

Spectre U.V. Caractéristique d'un système diénique exocyclique λ_{Max} (alcool) 230, 237, 243 $m\mu$; ϵ 237 = 15 600.

Saponification de l'ester diénique non conjugué 37 -

Elle a porté sur 4,5 g d'ester 37 .

Disposer dans un ballon à une tubulure

- 4,5 g d'ester 37 .
- 3,5 g de potasse
- 20 ml d'eau
- 15 ml d'alcool 95° .

On porte au reflux 3 heures. Après avoir chasser avec soin l'alcool, reprendre par l'eau, extraire à l'éther pour récupérer la fraction non saponifiée, elle est négligeable (3 %).

Acidifier la couche aqueuse, extraire à l'éther, laver la couche étherée deux fois à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller en boules. On recueille 3 g de 38 . Rendement 75 %

Analyse $C_{11}H_{16}O_2$	Calc % : C 73,30	H 8,85
	Tr : 73,46	8,98

Spectre I.R. (C=O) 1720 cm^{-1}

Spectre U.V. Max $245\text{ m}\mu = 17\,900$

LACTONISATION :

2,7 g de 38, 13 ml d'acide formique, 15 minutes à 80° . Jeter le tout sur 150 ml d'eau, extraire à l'éther de pétrole, laver à la soude 2N très à froid pour éliminer la fraction non lactonisable, sécher la couche étherée sur SO_4Na_2 , concentrer. On recueille ; 1,9 g de lactones 39, 40.

Rendement 70 %

Analyse $C_{11}H_{16}O_2$	Calc % : C 73,30	H 8,95
	Tr : 73,15	8,89

Spectre I.R. (C=O) 1760 cm^{-1} 40 ; 1725 cm^{-1} 39.

QUATRIÈME PARTIE

CHAPITRE I

- A - METHOXY-3 OESTRONE (I) + BROMOACETATE D'ETHYLE = (VII)

Dans un ballon à trois tubulures, placer 3 g de zinc, 3 g de méthoxy-3 oestrone dissoute à chaud dans 15 ml de benzène anhydre, porter à l'ébullition, ajouter par l'ampoule à brome la moitié d'une solution formée de 5 g de bromoacétate d'éthyle dilué dans 10 ml de benzène anhydre. Lorsque la réaction est amorcée (mousse, coloration jaune, verdâtre) ajouter 1 g de zinc et le reste de l'ester α halogéné goutte à goutte. L'addition terminée porter au reflux jusqu'à disparition totale du zinc (1 heure à 2 heures). Refroidir, décomposer à l'acide sulfurique 20 % (100 ml laver deux fois à l'eau, deux fois au bicarbonate de soude jusqu'à pH basique, neutraliser (PH=7) par un dernier lavage à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

On recueille 3 g d'une masse très visqueuse.

Purification : La masse visqueuse précédemment citée est purifiée par chromatographie sur colonne d'alumine neutre activité 2. On isole 2,5 g d'hydroxy-ester pur.

Rendement : 65 % F = 104°-106°

Analyse : $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_4$	Calc % : C 74,16	H 8,66	O 17,18
	Tr : 74,24	8,60	17,47

Rf (SiO_2 0,2 mm éluant méthyléthylcétone/heptane 80/20) = 0,3.

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ libre 3610 cm^{-1} (f) ; $\nu(\text{OH})$ intra 3500 cm^{-1} (F)
 $\nu(\text{C=O})$ ester 1715 cm^{-1} ; $\nu(\text{C-O-C})$ 1180 cm^{-1}

Spectre RMN (voir partie théorique).

B - METHOXY-3 OESTRONE (I) + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE (IX, X)

Pour réaliser la réaction de Réformatsky nous avons utilisé le mélange solvant benzène, éther (75/25) un premier essai dans le benzène pur n'ayant conduit à aucun résultat.

Dans un ballon à trois tubulures de 250 ml, placer, 5 g de zinc 5 g de méthoxy-3 oestrone, 20 ml du mélange solvant benzène/éther (75/25), porter

au reflux, lorsque toute la méthoxy-3 oestrone est dissoute ajouter par l'ampoule à brome la moitié d'une solution comprenant 9,5 g d' α bromopropionate d'éthyle et 15 ml de solvant, la réaction est longue à démarrer, 1 heure 30 sont parfois nécessaire. Cette dernière amorcée, ajouter le reste de la solution goutte à goutte, l'addition terminée, maintenir le reflux deux heures, décomposer après avoir refroidi par 100 ml d'acide sulfurique à 20 % laver deux fois à l'eau, deux fois au bicarbonate de soude, à l'eau jusqu'à pH neutre, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

On recueille 6 g d'une masse solide.

Chromatographie sur couche mince (SiO_2 0,2 mm méthyléthylcétone/heptane 20/80) 4 taches.

Rf = 0,46 isomère de Réformatsky IX

0,40 méthoxy-3 oestrone I

0,33 isomère de Réformatsky X

0,23 lactone VIII

Caractéristiques : Isomère le moins polaire (IX) F = 85°-87° Rf = 0,46

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$	Calc % : C 74,57	H 8,87	O 16,56
	Tr : 74,71	8,90	16,1

Etude spectrale : voir partie théorique.

Isomère le plus polaire (X) F = 98°-100° Rf = 0,33

Analyse $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$	Calc % : C 74,57	H 8,87	O 16,56
	Tr : 74,70	8,70	16,56

Etude spectrale : voir partie théorique

CHAPITRE II

PROGESTERONE

I - PREPARATION DU DICÉTAL DE LA PROGESTERONE (XII)

Dans un ballon muni d'un réfrigérant et d'un décanteur d'eau, disposer :

- 3 g de progestérone
- 150 ml de benzène
- 100 mg d'acide paratoluène sulfonique
- 5 g d'éthylène glycol (très large excès).

Porter à l'ébullition, la cétylisation n'évolue plus au bout de 24 heures, après décantation laver la solution benzénique à l'aide d'une solution de bi-carbonate de soude saturée jusqu'à pH basique, à l'eau jusqu'à pH 7, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer.

On recueille 3 g environ d'un solide blanc $F = 155^\circ\text{--}156^\circ$, c'est un mélange de progestérone et de dicétal.

Purification du mélange précédent.

La purification du dicétal est effectuée par chromatographie sur colonne d'alumine neutre d'activité 2.

Le dicétal est élué au mélange solvant (éther de pétrole/benzène 70/30) la progestérone au mélange (ϕH /éther). Il est nécessaire d'opérer rapidement la chromatographie pour éviter la décomposition du dicétal.

Résultat :

2,7 g de dicétal Rendement 90 %

$F = 180^\circ\text{--}182^\circ$

Analyse $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_4$	Calc % : C 74,59	H 9,52	C 15,9
	Tr : 74,65	9,71	15,7

étude spectrale (voir partie théorique).

II - SYNTHESE DU MONOCÉTAL EN 3 DE LA PROGESTERONE (XIII)

Dans un ballon de 250 ml à une tubulure rodée, surmontée d'un réfrigérant disposer 1 g de dicétal (XII) 100 ml d'acide acétique glacial, 1 g d'acétate de sodium cristallisé, chauffer le tout à 80° 5 minutes, ajouter alors 50 ml de benzène, chasser le plus rapidement possible (sous un très bon vide) l'acide acétique et le solvant jusqu'à obtention d'une masse pateuse, reprendre par l'eau afin de dissoudre l'acétate de sodium, extraire les produits organiques à l'éther, laver soigneusement la couche étherée à l'aide d'une solution de bicarbonate de soude jusqu'à pH basique puis à l'eau jusqu'à neutralité, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer ; on recueille 800 à 850 mg d'un solide blanc.

Spectre I.R.	$\nu(\text{C}=\text{O})$ 1 681 cm^{-1} (f)	{ progestérone régénérée (XI) monocétal en 20 (XV)
	1 706 cm^{-1} (F)	{ progestérone (XI) monocétal en 3 (XIII)
	1 745 cm^{-1}	acétate d'énol (XIV)
	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ 1 098 cm^{-1} (F)	{ dicétal (XII) monocétal en 3 (XIII)
	1 055 cm^{-1} (f)	{ dicétal (XII) monocétal en 20 (XV)

Une chromatographie sur couche mince confirme les données du spectre IR, à savoir que nous sommes en présence de cinq produits.

Obtention du monocétal (XIII) pur :

Le mélange précédent est chromatographié sur colonne d'alumine neutre d'activité 2 (50 g d' Al_2O_3 / 1g de mélange)

Ordre d'élution :

solvant : éther de pétrole

1) acétate d'énol (XIV)

2) un mélange de dicétal et monocétal (XIII) riche en dicétal

3) monocétal (XIII) pur ; à ce stade la chromatographie est menée rapidement à l'aide du mélange solvant (éther de pétrole, benzène 70/30)

benzène : monocétal (XV) + progestérone (XI)

Rendement en monocétal (XIII) 70 %

R_f (SiO_2 0,2 mm méthyléthylcétone/heptane 20/80) = 0,38.

Analyse Calc % : C 77,05 H 9,56 O 13,39

Tr : 76,91 9,62 13,20

Spectre I.R. : une seule bande éther, $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ éther à 1 098 cm^{-1}
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1 706 cm^{-1}

Spectre RMN : Méthyl 18: 9,40 τ ; (Méthyl 18, dicétal: 9,28 τ).

Toutes ces données confirment la pureté du monocétal (XIII).

A - MONOCETAL (XIII) + BROMOACETATE D'ETHYLE $\longrightarrow$ (XVI)

Dans un ballon à 3 tubulures de 250 ml, placer 2 g de monocétal (XIII), 1 g de zinc (deux fois la quantité stochiométrique) 15 ml de benzène anhydre, 5 ml d'éther anhydre, chauffer pour dissoudre complètement le monocétal. Ajouter par l'ampoule à brome la moitié d'une solution contenant 2,3 g (deux fois la quantité théorique) de bromoacétate d'éthyle, 15 ml de benzène, 5 ml d'éther, porter au reflux, au bout de quelques minutes la réaction démarre (coloration jaune verdâtre). Ajouter goutte à goutte le reste de la solution d'ester bromé tout en maintenant un reflux important. L'addition terminée ajouter 0,5 g de zinc, porter au reflux deux heures, décomposer à froid par 100 ml d'acide sulfurique à 20 %, laver deux fois au bicarbonate de soude à 10 %, à l'eau jusqu'à pH neutre, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, On recueille 2,5 g d'une masse solide.

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ intra 3515 cm^{-1} (F) ; 3580 cm^{-1} (épaulement)
 $\nu(\text{C=O})$ 1725 cm^{-1} (F); ester hydroxylé XVI : 1710 cm^{-1} (f) monocétal XIII
 1681 cm^{-1} fonction cétone: $3\Delta^{(4,5)}$ régénérée.
 $\nu(\text{C-O-C})$ ester (F) 1180 cm^{-1} ; $\nu(\text{C-O-C})$ éther 1098 cm^{-1} (F).

Purification de l'ester hydroxylé de Réformatsky (XVI) -

L'ester β hydroxylé (XVI) est obtenu à l'état pur par chromatographie sur colonne d'alumine neutre d'activité 2 (50 g d' Al_2O_3 /1g de produit). Le monocétal n'ayant pas réagi est élué à l'éther de pétrole, benzène (90/10) rendement 60 %. En fin de chromatographie, on isole environ 20 % d'ester de Réformatsky débloquent en 3.

Caractéristiques de l'ester β hydroxylé (XVI)

$$F = 205^\circ - 207^\circ$$

Analyse $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_5$	Calc % : C 72,61	H 9,48	O 17,91
	Tr : 72,31	9,17	18,19

étude spectrale (voir partie théorique).

B - MONOCETAL (XIII) + α BROMOPROPIONATE D'ETHYLE (XVII)

Dans un ballon à 3 tubulures disposer 4 g (0,0111 mole) de monocétal (XIII) 1,450 g de zinc (0,0222 mole) 20 ml de benzène anhydre, 10 ml d'éther anhydre, chauffer pour dissoudre la totalité du monocétal. Ajouter par l'ampoule à brome la moitié d'une solution de 4 g d' α bromopropionate d'éthyle (0,0222 mole) dans 10 ml de solvant. Quand la réaction est amorcée, ajouter le reste de la solution goutte à goutte, chauffer au reflux jusqu'à disparition du zinc (3 heures), décomposer à l'acide sulfurique à 20 %, laver au bicarbonate jusqu'à pH basique à l'eau jusqu'à pH neutre, sécher, concentrer.

On recueille 5,6 g d'un solide blanc

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ libre $3\,620\text{ cm}^{-1}$ (f) $\nu(\text{OH})$ intra $3\,520\text{ cm}^{-1}$ (F) ; $3\,580\text{ cm}^{-1}$ (f) $\nu(\text{C}=\text{O})$ $1\,730\text{ cm}^{-1}$ (ester de Réformatsky XVII) ; $1\,706\text{ cm}^{-1}$ (monocétal XIII).

chromatographie sur couche mince

(SiO_2 0,2 mm méthyléthylcétone/Heptane 20/80) deux taches.

Rf = 0,40 (monocétal XIII) ; 0,32 (ester hydroxylé XVI).

L'ester XVI est obtenu par chromatographie sur colonne d'alumine neutre d'activité 2

Fusion 165° - 166°

Analyse $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_5$	Calc % : C 72,75	H 9,79	O 17,20
	Tr : 73,00	9,63	17,37

CINQUIÈME PARTIE

CHAPITRE I

CYCLOHEXANONE + γ BROMOCROTONATE D'ETHYLE $\longrightarrow$ ESTER ANORMAL I-

(Hydroxy-1 cyclohexyl-1)-2 vinyl-2 acétate d'éthyle.

La réaction a été réalisée successivement dans l'éther, le T.H.F. le D.M.S.O. Dans tous les cas, seul l'ester anormal 1 est isolé. Nous décrivons l'expérience uniquement dans le cas de l'éther.

Réaction de Reformatsky.

A 6,5 g de zinc sont ajoutés 10 ml d'une solution contenant 9,8 g (0,1 mole) de cyclohexanone, 19,8 g (0,1 mole) de γ bromocrotonate d'éthyle, et 40 ml d'éther anhydre. La réaction est amorcée à l'aide d'une lampe I.R. Lorsque celle-ci commence, ajouter goutte à goutte le reste de la solution étherée, l'addition terminée, porter au reflux 1 heure. Après refroidissement, décomposer le complexe bromozincique avec 100 ml d'acide sulfurique à 20 %, laver à l'eau, au bicarbonate de soude, à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$\text{Eb}_2 = 113^\circ\text{-}120^\circ$ Rendement 75 %

Analyse	$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_3$	Calc % : C	67,89	H	9,50	O	22,61
		Tr	: 67,61		9,21		22,45

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ intra 3520 cm^{-1} ; 3580 cm^{-1} $\nu(\text{C=O})$ 1710 cm^{-1}

bandes vinyle 3080 cm^{-1} , 910 cm^{-1} , 980 cm^{-1}

Spectre R.M.N. (voir partie théorique)

Déshydratation de 1 $\longrightarrow$ 1a-

(cyclohexenyl-1)-2 vinyl-2 acétate d'éthyle

9,5 g d'ester hydroxylé: 1.

10 ml d'acide formique

Porter au reflux 1 heure. Après refroidissement, reprendre par l'eau, extraire à l'éther de pétrole deux ou trois fois, laver la couche organique au bicarbonate de soude (10 %) jusqu'à pH basique, puis à l'eau jusqu'à pH neutre, sécher, concentrer, distiller.

$$Eb_{15} = 124^{\circ}-126^{\circ}$$

Analyse $C_{12}H_{18}O_2$	Calc % : C 74,19	H 9,34	O 16,47
	Tr : 74,39	9,56	16,05

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1720 cm^{-1}

bande vinyale 3080, 910, 980 cm^{-1}

Spectre U.V. λ_{Max} 208 $m\mu$

Spectre R.M.N. (voir partie théorique).

Saponification 1a $\longrightarrow$ 1c. [(cyclohexenyl-1)-2 butène-2 oïque.]

7 g de 1a.

7 g de KOH

30 ml d'eau

25 ml d'alcool 95°

Porter au reflux 2 heures, chasser sous vide l'alcool, reprendre par l'eau extraire la partie neutre à l'éther, acidifier à l'acide sulfurique 20 % la solution aqueuse, extraire à l'éther la fraction acide, laver deux fois à l'eau, sécher, concentrer.

4,8 g d'acide 1c $F = 92^{\circ}$ Rendement 80 %

Analyse $C_{10}H_{14}O_2$	Calc % : 72,26	H 8,49	O 19,25
	Tr : 71,82	8,56	19,17

Spectre I.R. $\nu(C=O)$ 1680 cm^{-1} $\nu(C=C)$ 1625 cm^{-1}

Spectre U.V. λ_{Max} 210 $m\mu$, $\epsilon = 11600$

Spectre R.M.N. voir partie théorique

CYCLOHEXANONE + γ BROMOCROTONATE D'ETHYLE $\longrightarrow$ ESTER NORMAL II - (solvant benzène pur)

γ (Hydroxy-1 cyclohexyl-1) crotonate d'éthyle.

A 6,5 g de zinc sont ajouté 10 ml d'une solution contenant 9,8 g (0,1 mole) de cyclohexanone, 19,8 g (0,1 mole) de γ bromocrotonate d'éthyle et 40 ml de benzène anhydre. La réaction, une fois amorcée se maintient violente durant une dizaine de minute, ajouter alors le reste de la solution goutte à goutte. Vers la fin de l'addition, le mélange réactionnel s'épaissit, un précipité jaune se dépose sur le zinc. Il est alors nécessaire de diluer en ajoutant 20 ml de benzène anhydre et de chauffer au reflux durant deux heures pour compléter la réaction. Après refroidissement, décomposer avec 150 ml d'acide sulfurique à 20 %, laver à l'eau, au bicarbonate de soude, à l'eau, sécher, concentrer, distiller sous un très bon vide pour éviter la déshydratation de l'ester δ hydroxylé II.

$$Eb_{0,5} = 115^{\circ}-120^{\circ} \quad \text{Rendement } 40 \%$$

Analyse $C_{12}H_{20}O_3$

Cal % : C 67,89

H 9,50

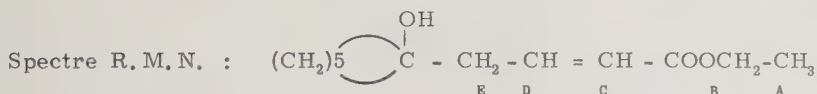
O 22,61

Tr : 67,50

9,17

22,47

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ libre 3610 cm^{-1} $\nu(\text{OH})$ inter bande large centré à 3490 cm^{-1} $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1720 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{CH}=\text{CH})$ trans 960 cm^{-1} .



Méthyle A 8,63 8,75 8,87 τ

Méthylène B 5,69 5,81 5,93 6,05

Proton C 4,1 4,35 ($j = 16\text{ Hz}$)

Proton D cinq pics : 2 triplets constante de couplage 8Hz

2,72 2,85 2,98

2,98 3,1 3,27

Méthylène E 7,62 7,75

Proton de l'hydroxyle 6,7 τ

CHAPITRE II

ACETOPHENONE + γ BROMOCROTONATE D'ETHYLE (IIIe + IIIt)-

(Vinyl-2, phényl-3 hydroxy-3 butyrate d'éthyle).

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la cyclohexanone.

acétophénone	22 g
γ Bromocrotonate	38,6 g
Zinc	13 g
Solvant	50 ml d'éther pur

La réaction terminée décomposer avec 100 ml d'acide sulfurique à 20 %, laver deux fois à l'eau, au bicarbonate de soude, à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$\text{Eb}_1 = 125^\circ\text{-}130^\circ$ Rendement 70 %

Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_3$	Calc % : C	71,79	H	7,69	O	20,51
	Tr	:	71,51	7,48	20,22	

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ intra $3\,505\text{ cm}^{-1}$ (F) ; $3\,580\text{ cm}^{-1}$ (f) $\nu(\text{C=O})\ 1\,710\text{ cm}^{-1}$;
 $\nu(\text{C-O-C})\ 1\,180\text{ cm}^{-1}$.

bandes vinyle $3\,090$; $920\text{ }990\text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. (voir partie théorique)

BENZALDEHYDE + γ BROMOCROTONATE D'ETHYLE (IVe + IVt)-

vinyl-2, phényl-3, hydroxy-3 propionate d'éthyle.

benzaldéhyde	15 g
γ bromocrotonate d'éthyle	27 g
Zinc	9,7 g
Solvant	50 ml éther

La réaction terminée, décomposer avec 100 ml d'acide sulfurique à 20 %,

laver deux fois à l'eau, au bicarbonate de soude, à l'eau, sécher sur SO_4Na_2 , concentrer, distiller.

$\text{Eb}_1 = 122^\circ\text{--}125^\circ$ Rendement 75 %

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3$	Calc % : C 70,90	H 7,28	O 21,81
	Tr : 70,68	7,13	21,69

Spectre I.R. $\nu(\text{OH})$ libre $3\,620\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{OH})$ intra $3\,520\text{ cm}^{-1}$ $3\,580\text{ cm}^{-1}$
 $\nu(\text{C}=\text{O})$ large bande centrée à $1\,720\text{ cm}^{-1}$ $\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ $1\,180\text{ cm}^{-1}$

bandes vinyle $3\,090, 920, 990\text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. (voir partie théorique)

Hydrogénation de $\text{IVe} + \text{IVt}$ - sur palladium/charbon $\longrightarrow$ $\text{Ve} + \text{Vt}$ -

2 g du mélange précédent (IVe + IVt)

200 mg de catalyseur

30 ml d'alcool 100°

l'hydrogénation est effectuée à la pression atmosphérique, le rendement est quantitatif

Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_3$	Calc % : C 21,62	H 8,10	O 70,27
	Tr : 21,47	8,17	70,14

Par chromatographie sur colonne d'alumine neutre activité 2, les deux isomères sont séparés à l'état pur.

(étude spectrale : voir partie théorique).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) REFORMATSKY, Ber, 1887, 20, 1210.
- (2) I. HEILBRON, E. R. H. JONES, D. G. O'SULLIVAN, J. chem. Soc., 1946, 866-69.
- (3) I. M. HEILBRON, A. W. JOHNSON, E. R. H. JONES, A. SPINKS, J. chem. Soc., 1942, 727-33.
- (4) K. EITER, E. TRUSCHEIT, chem. Abstr., 1961, 14.333b.
- (5) KATSUMI TANABE, Bull. Pharm. (Japon)., 1953, 3, 25-31 ; Chem. Abstr. 1956, 50, 1677a.
- (6) J. W. COOK, R. PHILIP, J. chem. Soc., 1948, 162-4.
- (7) W. E. BACHMANN, R. E. HOLMEN, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 3660-5.
- (8) B. GASTAMBIDE, M. GASTAMBIDE-ODIER, Bull. Soc. chim., 1956, 1203.
- (9) R. E. MILLER, F. F. NORD, J. org. Chem., 1950, 15, 89-95.
- (10) R. D. SCHUETZ, W. H. HOUFF, J. amer. chem. Soc., 1955, 17, 1836-41.
- (11) R. E. MILLER, F. F. NORD, J. org. Chem., 1951, 16, 1380.
- (12) J. E. PRETKA, H. G. LINDWALL, J. org. Chem., 1954, 19, 1080.
- (13) R. E. MILLER, F. F. NORD, J. org. Chem., 1951, 728.
- (14) E. T. Mc. BEE, O. R. PIERCE, D. L. CHRISTMAN, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 1581.
- (15) ZEILER, MEYER, Ber., 1942, 75, 356.
- (16) H. B. HEMBEST, E. R. H. JONES, I. M. S. WALLS., J. chem. Soc., 1949, 2696.
- (17) H. B. HEMBEST, E. R. H. JONES, I. M. S. WALLS., J. chem. Soc., 1950, 3646.
- (18) K. EITER, E. TRUSCHEIT, H. OEDIGER, Angew. Chem., 1960, 72, 948.
- (19) M. S. BLOOM, C. R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 152-3.
- (20) P. L. BAYLESS, C. R. HAUSER, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2306.
- (21) H. GILMAN, M. SPEETER, J. amer. chem. Soc., 1943, 65, 2255.

- (22) R. LUKES, F. SORM, Coll. czech. chem. Comm., 1947, 12, 637 ;
Chem. Abstr., 1948, 5911f.
- (23) EARL ROYALS et HENDRY, J. org. Chem., 1950, 15, 1147.
- (24) BRAUDES, JONES, SONDHEIMER, TOOGOOD, J. chem. Soc., 1949,
607.
- (25) J. CANCEILL, J.J. BASSELIER, J. JACQUES, Bull. Soc. chim., 1963,
1906.
- (26) D.J. MILLEN, Progress in stereochemistry, p. 138-168 ; Butterworths.,
London 1962.
- (27) G.C. PIMENTEL et A.L. Mc. CLELLAN, The Hydrogen Bond., p. 82 ;
W.H. FREEMAN and COMPAGNY, San Francisco and London 1960.
- (28) M. MOUSSERON, V. TABACIK, Y. BEZIAT, Résultats non publiés.
- (29) M. KARPLUSS, J. amer. Chem. Soc., 1963 ; 85, 2870-1.
- (30) M. KARPLUSS, J. Chem. phys., 1959, 30, 11.
- (31) V. TABACIK, Travail non publié.
- (32) J. CANCEILL, Thèse de Doctorat, Paris, 1965, p. 48-49.
- (33) Y. ARMAND et P. ARNAUD, Ann. chim., 1964, 9, 433-460.
- (34) A.V. JOGANSEN, Chem. Abstr., 1966, 64, 2868 h, 2869 a. ; Dokl,
Akad. Nauk S.S.S.R., 1965, 164, 610-13.
- (35) GOULD, Mechanism and structure in organic chemistry, p. 338.
- (36) C.S. RONDESTVEDT Jr et M.E. ROWLEY, J. amer. Chem. Soc., 1956,
78, 3804.
- (37) R. GAY, Thèse, Ann. chim., 1959, 4, 1013.
- (38) ZIMMERMANN et TRAXLER, J. amer. Chem. Soc., 1957, 79, 1920.
- (39) IVANOFF et NICOLOFF, Bull. Soc. chim., 1932, 51, 1325.
- (40) M. CHARPENTIER-MORISE, H. RIVIERE, B. TCHOUBAR, Bull. Soc.
Chim., 1962, 274.
- (41) W.R. VAUGHAN, C. BERNSTEIN, M.E. LORBER, J. org. chem., 1965,
30, 1790.
- (42) J. LE CONTE., Discussion Faraday Soc., 1950, 5, 125.
- (43) M. MOUSSERON, M. MOUSSERON-CANET, J. NEYROLLES, Y. BEZIAT,
Colloque international sur les organométalliques, Bull. Soc. chim., 1963,
p. 1483-90.
- (44) E. TOROMANOFF, Bull. Soc. chim., 1962, 1190.
- (45) FIESER and FIESER, Stéroïds, p. 468, Reinhold publishing corporation,
New York, Chapman et Hall, London.
- (46) R.F. ZURCHER, Helv. chim. Acta, 1961, 44, 1380.
- (47) R.F. ZURCHER, Helv. chim. Acta, 1963, 46, 2054.
- (48) LARDON et REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 1941, 24, 1127.
- (49) D.H. HEY, J. HONEYMAN, W.J. PEAL, J. chem. Soc., 1954, 185.
- (50) C.W. GREENHALGH, H. B. HENBEST et E.R.H. JONES, J. chem. Soc.,
1951, 1190.

- (51) C. DJERASSI, Stéroïds Reactions. An outline for organic chemist, p. 2, 1963, Holden day, inc, San Francisco.
- (52) A. BOWERS, L.C. IBANEZ, H.J. RINGOLD, Tetrahedron, 1959, 7, 138.
- (53) J. KALVODA, G. ANNER, D. ARIGONI, K. HEUSLER, H. IMMER, O. JEGER, M.J. MIHAJLOVIC, K. SCHAFFNER et A. WETTSTEIN, Helv. chim. Acta, 1961, 44, 186.
- (54) F.V. BRUTCHER, Jr., et W. BAUER, Jr., J. amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2236.
- (55) A.D. CROSS et C. BEARD, J. amer. Chem. Soc., 1964, 86, 5317.
- (56) W. KLYNE, Ciba Fondation Colloquia on Endocrinology, 1953, 7, 127.
- (57) N.L. ALLINGER et M.A. DAROOGHE, J. amer. Chem. Soc., 1961, 83, 4526.
- (58) C. DJERASSI, I. FORNEGUERA et O. MANCERA, J. amer. Chem. Soc., 1959, 81, 2383.
- (59) S. RAKHIT et Ch. R. ENGEL, Can. J. Chem. 1962, 40, 2163.
- (60) FIESER and FEISER, Stéroïds, p. 337, Reinhold publishing corporation, New York, Chapman et Hall, London.
- (61) R.C. FUSON, R.T. ARNOLD et H.G. COOKE, Jr., J. amer. Chem. Soc., 1938, 60, 2272.
- (62) E.R.H. JONES, D.G. O'SULLIVAN et M.C. WHITING, J. chem. Soc., 1949, 2, 1415.
- (63) J. ENGLISH, Jr., J.D. GREGORY et J.R. TROWBRIDGE, J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 615.
- (64) A.J. DREIDING et R.J. PRATT, J. amer. Chem. Soc., 1953, 75, 3717-23.
- (65) J. COLONGE et J. VARAGNAT, Colloque international sur les organo-métalliques. Bull. Soc. chim. 1963, 1453.
- (66) J. COLONGE et J.P. CAYREL, Bull. Soc. chim., 1963, 3596-7.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	7
PREMIERE PARTIE	
ETUDE DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE REFORMATSKY DANS LE CAS DE CETONES METHYLEES	9
CHAPITRE I : CETONES DE LA SERIE ALCOYLAROMATIQUE , ETUDE STERIQUE AU MOYEN DE LA RMN	9
1°) Acétyl-2 Naphtalène + α Bromopropionate d'éthyle.....	10
2°) Propionyl-2 Methoxy-6 Naphtalène + α Bromopropionate d'éthyle	18
CHAPITRE II : CETONES DE LA SERIE ALICYCLIQUE : ETUDE STERIQUE PAR VOIE CHIMIQUE ET AU MOYEN DE LA RMN.....	25
A - Mise en évidence de la Stéréosélectivité, par la RMN.....	25
1°) Méthyl-1 Acétyl-6 Cyclohexene + α Bromopropionate d'éthyle	25
2°) Acétyl-1 Cyclohexene + α Bromopropionate d'éthyle	27
B - Détermination de la stéréochimie de la réaction de Réformat- sky en série alicyclique par voie chimique.....	27
1°) Méthyl-1 Acétyl-6 Cyclohexene.....	27
a) Méthyl-1 Acétyl-6 Cyclohexene + Bromoacétate d'éthyle	27
b) Méthyl-1 Acétyl-6 Cyclohexène + α Bromopropionate d'éthyle.....	31
2°) Acétyl-1 Cyclohexène.....	35
a) Acétyl-1 Cyclohexène + Bromoacétate d'éthyle.....	36
b) Acétyl-1 Cyclohexène + α Bromopropionate d'éthyle..	39

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE REFORMAT - SKY DANS LE CAS DE BENZALDEHYDE ET DE L' α BROMOPRO- PIONATE D'ETHYLE	43
--	----

CHAPITRE I : DONNEES SPECTRALES	43
---------------------------------------	----

CHAPITRE II : ATTRIBUTION DES CONFIGURATIONS THREO ET ERYTHRO AUX DEUX DIASTEREOISOMERES f et df	45
--	----

TROISIEME PARTIE

PRESENTATION DU MECANISME DE LA REACTION DE REFOR- MATSKI	51
--	----

QUATRIEME PARTIE

ETUDE DE LA REACTION DE REFORMATSKY EN SERIE STEROÏ- DIQUE	59
---	----

CHAPITRE I : METHOXY-3 OESTRONE	59
---------------------------------------	----

A - Méthoxy-3 oestrone + Bromoacétate d'éthyle	60
--	----

B - Méthoxy-3 oestrone + α Bromopropionate d' éthyle	61
---	----

CHAPITRE II : PROGESTERONE CETALYSEE EN 3	65
---	----

CINQUIEME PARTIE

LE α BROMOCROTONATE D'ETHYLE, DANS LA REACTION DE DEFORMATSKY	71
---	----

CHAPITRE I : ROLE DU SOLVANT DANS LA REACTION DE RE- FORMATSKY ENTRE LA CYCLOHEXANONE ET LE γ BROMOCROTONATE D'ETHYLE	74
--	----

	Pages
CHAPITRE II : ETUDE DE LA STEREOCHIMIE DE LA REACTION DE REFORMATSKY DANS LE CAS DU γ BROMO- CROTONATE D'ETHYLE (addition en α).....	78
1°) ACETOPHENONE.....	78
2°) BENZALDEHYDE.....	79
CONCLUSION.....	83
PARTIE EXPERIMENTALE.....	85

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU FLUOR

Vu et approuvé
Montpellier, le
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
B. CHARLES

Vu
et Permis d'imprimer :
Montpellier, le
Le Recteur de l'Académie
de Montpellier,

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN

Ouvrages scientifiques
TYPO-OFFSET
GAP (Hautes-Alpes)

Dépôt légal n° 243
1966

